FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N° 881

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René, André, Roger FOURNET

Né le 18 Mai 1934, à Bougival (Seine-et-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le 20 juin 1962

CONTRIBUTION AU TRAITEMENT DES SYNDROMES FIBRINOLYTIQUES PAR L'ACIDE E AMINO-CAPROÏQUE

Président : M. L. LEGER, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : FOURNET

Prénoms : René, André, Roger

Date de soutenance : 20 juin 1962

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

FOURNET (René, André, Roger) — Contribution au traitement des syndromes fibrinolytiques par l'acide E aminocaproïque. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, *in*-8°, 72 *p.*, 3 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1962, N° .....).

FOURNET (René, André, Roger) — Contribution au traitement des syndromes fibrinolytiques par l'acide E aminocaproïque. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, *in*-8°, 72 *p.*, 3 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1962, N° .....).

FOURNET (René, André, Roger) — Contribution au traitement des syndromes fibrinolytiques par l'acide E aminocaproïque. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, *in*-8°, 72 *p.*, 3 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1962, N° .....).

FOURNET (René, André, Roger) — Contribution au traitement des syndromes fibrinolytiques par l'acide E aminocaproïque. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, *in*-8°, 72 *p.*, 3 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1962, N° .....).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René, André, Roger FOURNET

Né le 18 Mai 1934, à Bougival (Seine-et-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le 20 juin 1962

CONTRIBUTION AU TRAITEMENT DES SYNDROMES FIBRINOLYTIQUES PAR L'ACIDE E AMINO-CAPROÏQUE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Président : M. L. LEGER, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN : Léon BINET, *Membre de l'Institut*

1er ASSESSEUR : Jean VERNE — 2e ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	Redon (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	Mouquin (M.)
Cliniques chirurgicales : *Beaujon* : Lortat-Jacob (J.-L.) — *Cochin* : Léger (L.) — *Hôtel-Dieu* : Patel (J.) — *Pitié* : Cordier (G.) — *Saint-Antoine* : Gosset (J.) — *Salpêtrière* : Sicard (A.) — *Tenon* : Olivier (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
Clinique chirurg. orthopédique et réparat. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	Gaudart d'Allaines (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	Mathey (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	Funck-Brentano (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	Degos (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Cathala (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	Delay (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	Hamburger (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)
Cliniques médicales : *Boucicaut* : Lenègre (J.) — *Broussais* : Soulié (P.) — *Cochin* : Justin-Besançon (L.); Brouet (G.) — *Hôtel-Dieu* : Bariéty (M.) — *Lariboisière* : Sèze (S. de) — *Pitié* : Dreyfus (G.) — *Saint-Antoine* : Kourilsky (R.).	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	Debray (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	Gennes (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	David (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	Garcin (R.)
Cliniques obstétricales : *Baudelocque* : Lacomme (M.) — *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	Varangot (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	Lelong (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	Michaux (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Coste (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	Dechaume (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	Roux (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
Clinique toxicologique	Gaultier (M.)
Clinique traumatologique	Padovani (P.)
Séméiologie médicale	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Clinique urologique (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	Turpin (R.)

b) Professeurs a titre personnel :

Médecine	Bour (H.), Lhermitte (F.), Pequignot (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :
MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Olivier (G.).

Anatomie pathologique :
Mlle Gauthier-Villars (P.), *pr. s. ch.* ; MM. Abelanet (R.); Busser (F.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *m. conf.* ; Nezeloff (Ch.); Orcel (L.); Paillas (J.).

Anesthésiologie :
MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

Bactériologie :
MM. Barbier (P.); Christol (D.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

Biochimie médicale :
MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.); Cartier (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Kruh (J.); Jérome (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Carcinologie :
MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

Dermato-Syphiligraphie :
MM. Civatte (J.); Duperrat (B.).

Electro-Radiologie :
M. Ledoux-Lebard (G.).

Hématologie :
MM. Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.); Dausset (J.); Duhamel (G.).

Histologie :
MM. Coujard (R.), *pr. s. ch.* ; Marois (M.); Racadot (J.).

Hydrologie :
MM. Besançon (F.); Cornet (A.).

Hygiène :
MM. Boyer (J.), *pr. s. ch.* ; Blancher (G.); Mlle Corre-Hurst (L.); M. Sapin-Jaloustre (H.).

Maladies infectieuses :
MM. Bastin (R.); Dupont (V.).

Médecine légale :
MM. Derobert (L.), *pr. s. ch.* ; Fournier (E.); Gueniot (M.); Hadengue (A.).

Médecine du travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Obstétrique :
MM. Granjon (A.); Hervet (E.); Le Lorier (G.); Lévy (J.); Morin (P.); Musset (R.); Robey (M.); Senèze (J.); Sureau (C.); Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie :
MM. Brégeat (P.); Dubois (A.); Saraux (H.).

Orthopédie :
MM. Judet (R.); Meary (R.); Postel (M.); Ramadier (J.).

Oto-rhino-laryngologie :
MM. Debain (J.); Pialoux (P.).

Parasitologie :
MM. Golvan (Y.); Lapierre (J.).

Pathologie chirurgicale :
MM. Barcat (J.); Binet (J.-P.); Cauchoix (J.); Cerbonnet (G.); Chatelin (C.-L.); Dubost (Ch.); Dubost (Cl.); Faurel (J.); Flabeau (F.); Garbay (M.); Garnier (H.); Gaudart d'Allaines (Cl. de); Germain (A.); Lataste (J.); Lévêque (B.); Loygue (J.); Mercadier (M.); Natali (J.); Pellerin (D.); Perrotin (J.); Robert (H.); Thomeret (G.).

Pathologie exotique : M. Schneider (J.).

Pathologie expérimentale :
MM. Benhamou (J.-P.); Berthaux (P.); Boivin (P.); Crosnier (J.); Hartmann (L.); Lœper (J.); Maurice (J.); Mikol (Cl.); Richet (G.).

Pathologie médicale :
MM. Aussannaire (M.); Bouvier (J.); Pouvrain (Y.); Bricaire (H.); Brissaud (H.); Brocard (H.); Buge (A.); Catinat (J.); Chrétien (J.); Coblentz (B.); Contamin (F.); Coury (C.); Etienne (J.-P.); Frezal (J.); Fritel (D.); Hennequet (A.); Himbert (J.); Housset (E.); Laroche (Cl.); Lesobre (R.); Macrez (C.); Moreau (L.); Nick (J.); Royer (P.); Tourneur (R.); Wolfromm (R.).

Pédiatrie-Puériculture :
MM. Joseph (R.); Lafourcade (J.); Lepercq (G.); Mande (R.); Mozziconacci (P.); Polonovski (C.); Rossier (A.); Vialatte (J.).

Pharmacologie :
MM. Boissier (J.); Lechat (P.).

Physiologie :
MM. Barres (G.); Dejours (P.); Durand (J.); Girard, *m. conf.* ; Hugelin (A.); Scherrer (J.).

Physique médicale :
MM. Chanteur (J.); Gougerot (L.), *m. conf., pr. s. ch.* ; Gremy (F.), *m. conf.* ; Milhaud (G.); Pellerin (P.); Roucayrol (J.-Cl.); Tubiana (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie :
MM. KREIS (B.); MEYER (A.); RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :
MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.); FLAVIGNY (H.); LAPRESLE (J.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :
M. CERNÉA (P.); Mme CHAPUT (A.), *m. conf. agr.* ; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :
MM. CHASSAGNE (P.); LAMOTTE (M.); MARCHE (J.).

Urologie :
MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale :
MM. ABOULKER (P.); AMELINE (A.), *pr. s. ch.* ; VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :
MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :
MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :
MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique oto-rhino-laryngologique :
M. MADURO (R.).

Clinique pédiatrique et puériculture :
M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie . . . . . M. HAUDUROY (P.), *prof. sans chaire*

Pathologie chirurgicale . . . . . M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538118_0035

AUX MIENS

A Monsieur le Professeur LEGER

Professeur de Clinique Chirurgicale (Cochin)

Chirurgien des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous fit l'honneur de nous inspirer le sujet de notre thèse et d'accepter de la présider.

Nos remerciements respectueux.

A Madame le Docteur LANDE

Médecin-Adjoint d'Anesthésiologie des Hôpitaux de Paris

En témoignage de notre profonde reconnaissance pour son enseignement et pour ses conseils bienveillants lors de l'élaboration de cette thèse.

AUX MÉDECIN ET CHIRURGIENS
DE L'HOPITAL DE TULLE

Monsieur le Docteur DEPAILLAT
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur LACOSTE
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur PARNEIX
Ancien Chirurgien des Hôpitaux Maritimes

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT

Monsieur le Professeur MONDOR (*in memoriam*)

Monsieur le Professeur LACOMME

Monsieur le Professeur MOLLARET

Monsieur le Professeur AUBRY

INTRODUCTION

Les accidents de fibrinolyse aiguë sont responsables d'hémorragies per ou post-opératoires souvent cataclysmiques et dont il était difficile de venir à bout. Déjà l'utilisation du fibrinogène avait permis d'opposer une thérapeutique substitutive efficace lors d'accidents transitoires observés en chirurgie pulmonaire et gynécologique.

L'apparition dans la pharmacopée des inhibiteurs de protéases inhibiteurs de KUNITZ [1], Trasylol [2], a littéralement transformé le pronostic de ces accidents gravissimes, surtout lorsqu'ils survenaient chez des malades présentant une insuffisance hépatique très importante avec une altération considérable de tous les facteurs de coagulation, baisse de la prothrombine, de la proconvertine, de la proaccélérine, associée souvent à une fibrinémie inférieure à 2 grammes.

Parallèlement aux travaux qui ont permis de mener à bien l'utilisation efficace en clinique des inhibiteurs d'enzymes, au Japon, aux Etats-Unis, des chimistes et des cliniciens découvraient les propriétés anti-fibrinolytiques de l'acide Epsilon amino-caproïque [3]. Primitivement utilisé en thérapeutique anti-allergique, ce produit fit bientôt l'objet de nombreuses publications dans le domaine du traitement ou de la prophylaxie des états fibrinolytiques.

Nous voudrions ici présenter, à la lumière de nombreux travaux entrepris à l'étranger, les premiers résultats de notre expérience de l'acide Epsilon amino-caproïque [4] en pratique chirurgicale. Nous avons utilisé le Cy 116, ampoules buvables ou injectables dosées à 2 grammes dans 5 ml de solvant [5].

---

(1) Iniprol Choay.
(2) Zymofren Spécia.
(3) Acide caproïque aminé en E.
(4) Ce que nous écrirons à l'avenir : E-AAC.
(5) Produit mis aimablement à notre disposition par les Laboratoires CHOAY.

Notre plan sera le suivant :

CHAPITRE I — La découverte de l'E-AAC — Historique des recherches.

CHAPITRE II — La fibrinolyse :

— *Sa physiologie ;*

— *Les moyens de contrôle ;*

— *Son étiologie ;*

— *Son aspect clinique.*

CHAPITRE III — L'E-AAC :

— *Sa chimie ;*

— *Sa pharmacologie.*

CHAPITRE IV — Applications de l'E-AAC en clinique :

— *Les travaux d'auteurs étrangers ;*

— *Nos observations ;*

— *Discussion.*

CHAPITRE V — Notre technique d'utilisation de l'E-AAC.

CHAPITRE I

HISTORIQUE DE LA DECOUVERTE DE L'E-AAC

A. — NÉCESSITÉ DE DISPOSER EN THÉRAPEUTIQUE D'UN INHIBITEUR DE LA FIBRINOLYSE

Dans le plasma, l'inhibiteur quantitativement le plus important du système fibrinolytique est l'antifibrinolysine que l'on retrouve en abondance dans la fraction albumine du plasma.

Deux autres inhibiteurs ont été mis en évidence dans les fractions α_1 et α_2-globulines.

Ces dernières années, l'utilisation de streptokinase et autres activateurs du système fibrinolytique avait entraîné chez certains malades une fibrinolyse intense dépassant les buts recherchés.

De même, certains actes chirurgicaux exaltent l'activité fibrinolytique par la libération d'activateurs tissulaires déversés en grande quantité dans la circulation.

Le retour à la normale de l'activité fibrinolytique s'accompagne d'une augmentation des anticoagulants en circulation ; ceux-ci semblent représenter les déchets de la digestion de la fibrine et d'autres protéines. Ces résidus interfèreraient aussi bien dans la thromboplastinoformation et la thrombinoformation que dans la polymérisation en fibrine. De plus, il existerait une destruction de certains des éléments clés, tel que le facteur V.

L'existence simultanée de la fibrinolyse et d'autres anomalies de la coagulation peut entraîner des hémorragies massives et constitue une gêne importante lors de l'utilisation des activateurs du plasminogène. Pour pouvoir utiliser ces derniers agents en toute sécurité en

thérapeutique, il faut pouvoir faire disparaître rapidement et sûrement l'activité fibrinolytique. Dans les états fibrinolytiques spontanés (non recherchés par des médicaments), l'utilisation d'inhibiteurs est souhaitable.

Jusqu'à un passé récent, le seul agent connu pouvant inhiber la fibrinolysine *in vivo* était l'antifibrinolysine utilisée en clinique sous forme d'une solution de sérum albumine humaine ou d'une fraction pseudoglobuline. La préparation d'antifibrinolysine très purifiée et sans action pyrogène est difficile à obtenir. La seule source de ce produit est le plasma humain, mais celui-ci peut contenir un virus (hépatite) ou des antigènes. L'inhibiteur de Kunitz est une antiplasmine extraite du pancréas. On l'injecte par voie veineuse. Il faut utiliser 2 à 4 millions d'unités par litre de plasma. Il a donné des résultats brillants, mais c'est un produit très coûteux et, comme toute protéine, l'antifibrinolysine est inefficace par voie orale et les réactions d'intolérance sont imprévisibles.

On a découvert et purifié un inhibiteur de la fibrinolysine dans les protéines du soja ayant une activité par voie orale : l'E-AAC.

B. — L'E-AAC

INHIBITEUR DE L'ACTIVITE FIBRINOLYTIQUE

En 1952, Quisburg avait montré que les polypeptides de la lysine et de composés similaires avaient *in vitro* des effets inhibiteurs sur la fibrinolysine. Mullertz, en 1954, constata que la lysine et l'arginine, comme d'autres aminoacides, inhibaient la plasmine, mais ce pouvoir était faible.

En 1955, Troll et Sherry observèrent que des esters de lysine inhibaient la transformation du plasminogène en plasmine en présence de streptokinase. Normann a signalé que la méthylamine inhibait l'activité lytique de la plasmine humaine.

En 1957, les Japonais isolèrent l'E-AAC et le présentèrent comme un inhibiteur de la plasmine.

Ces travaux stimulèrent la recherche.

En 1959, Ablondi montra que l'E-AAC inhibait l'activité fibrinolytique et mit en évidence l'inhibition de la transformation par l'activateur du plasminogène en plasmine, et que, en outre, la plasmine était plus stable en présence d'E-AAC. Alkjaersig montra que l'E-AAC était très efficace comme inhibiteur *in vitro* des activateurs

enzymatiques du plasminogène, mais qu'il n'inhibait la plasmine qu'aux très fortes concentrations. Aux basses concentrations, l'E-AAC semble augmenter l'activité de la fibrinolysine.

Toujours en 1959, Sherry et collaborateurs démontrèrent les possibilités curatives et préventives de l'E-AAC et donnèrent un aperçu de la durée d'action de ce produit. En 1960, Sjoerdsma et Nilsson, étudiant l'effet inhibiteur des acides aminés, conclurent que cet effet était lié au groupement aminé terminal. Yokoi-Mikio, étudiant le rôle des différents radicaux dans la fibrinolyse, finit par démontrer que l'activité d'E-AAC ne dépend pas d'un seul radical seulement, mais de la structure même de la molécule. Les Japonais Abe et Sato mentionnèrent qu'E-AAC, de manière stoechiométrique, inhibait la plasmine et l'activateur tissulaire, mais qu'il n'avait aucun effet sur la trypsine. En mai 1960, les travaux de Fukutake lui suggérèrent que la plasmine avait une double action et il conclut qu'E-AAC inhibait la première phase de la fibrinolyse (la dissolution de la fibrine) et avait une petite action dans la deuxième phase (la digestion tardive de produits solubles : peptides et métafibrine). Celander concluait que :

1° E-AAC inhibait la fibrinolyse.

2° L'efficacité de l'E-AAC variait selon l'espèce animale.

3° Chaque activateur avait un degré de sensibilité propre.

4° La quantité d'E-AAC nécessaire à l'inhibition des activateurs suffirait à inhiber la fibrinolysine.

Ayant créé des hémorragies expérimentales chez les chiens, Okamoto montra que seules les hémorragies s'accompagnant d'augmentation de fibrinolysine circulante pouvaient être maîtrisées par l'E-AAC. Mêmes conclusions chez l'homme : suppression de saignement par fibrinolyse spontanée (anémie aplastique, leucémie) et provoquée (streptokinase).

Chien et Yomashita séparément, ayant noté un accroissement du degré fibrinolytique de l'urine exposée aux rayons γ, ont montré que l'injection de 20 ml de E-AAC à 5 %, préalablement à l'irradiation, empêchait l'accroissement du pouvoir fibrinolytique de l'urine. Cela indique que l'E-AAC est éliminé (apparemment non transformé) en grande quantité par les reins. Yomashita a établi qu'après exposition des urines aux rayons γ, on y retrouvait de la fibrinolysine et ses activateurs (urokinase).

L'action d'E-AAC sur l'urokinase fut démontrée par Mac Nicol en avril 1960 : l'administration parentérale d'E-AAC à 5 sujets ayant subi une résection prostatique par voie uréthrale, avait diminué sensiblement les hémorragies (habituelles dans ces interventions) chez

5 opérés. Les urines de ces malades ne présentaient aucune action fibrinolytique. Les mêmes urines, privées de l'E-AAC par dialyse, reprenaient une activité fibrinolytique. Ainsi, l'auteur concluait que l'E-AAC n'altérait ni la production, ni l'élimination de l'urokinase, mais seulement son action.

Johnson a mis en évidence l'efficacité de l'E-AAC sur l'hémorragie au cours d'hypofibrinogénémie chronique, avec retour à la normale des taux d'activateurs et d'inhibiteurs plasmatiques de la fibrinolyse.

Nilsson (juin 1960) montra que la *voie orale* (16 à 36 g par jour, en six fois) était efficace, que 97 % d'une dose journalière était éliminée en vingt-quatre heures dans les urines, que l'insuffisance rénale peut considérablement prolonger l'action de l'E-AAC (se méfier des rénaux).

CHAPITRE II

LA FIBRINOLYSE

A — Physiologie de la fibrinolyse (rappel)
- I — Système fibrinolytique
- II — Ses activateurs
- III — Ses inhibiteurs physiologiques

B — Moyens de controle de la fibrinolyse
- I — Sur sang total
- II — Sur plasma

C — Etiologie
- I — Causes chirurgicales
- II — Causes médicales
- III — Causes obstétricales

D — Clinique du syndrome fibrinolytique (rappel)

* *

A. — PHYSIOLOGIE

Toute blessure entraîne la formation d'un caillot de fibrine probablement par la thromboplastine tissulaire libérée. Dans ce caillot, apparaissent des fibroblastes qui donneront des fibrilles de collagène et ainsi se constituera le tissu conjonctif, base de la cicatrisation de la plaie. Contre la prolifération exubérante d'un tel tissu, la fibrinolyse serait un facteur puissant.

La fibrinolyse est un phénomène physiologique complexe comprenant un système fibrinolytique, des activateurs et des inhibiteurs (*Tableau I*).

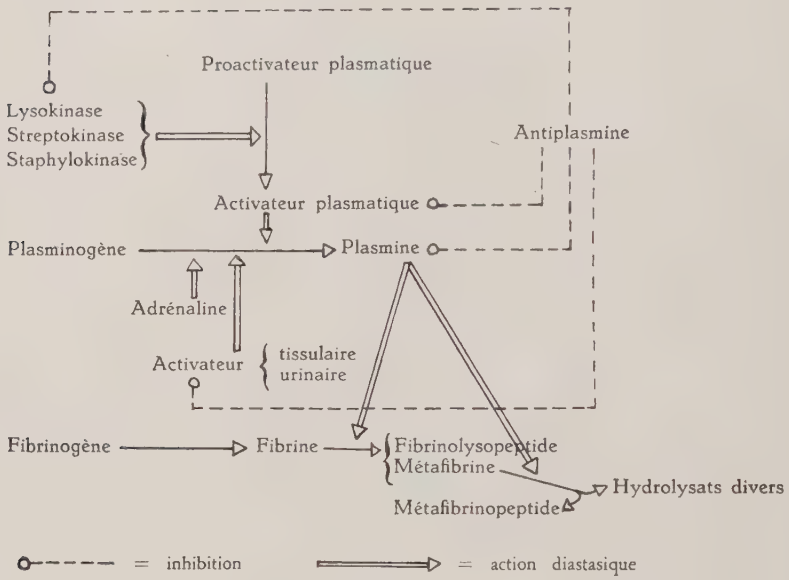

Tableau I — Schéma de la fibrinolyse

I) SYSTEME FIBRINOLYTIQUE

Le système fibrinolytique comprend un précurseur enzymatique, le plasminogène (ou profibrinolysine) qui est transformé en plasmine (ou fibrinolysine). La plasmine est un enzyme protéolytique.

Le plasminogène est un enzyme inactif qui se trouve dans la fraction III de Cohn. Il n'a pas été complètement purifié. Il a une grande affinité pour le fibrinogène et la fibrine. C'est pourquoi les préparations de fibrinogène en contiennent toujours des quantités appréciables.

La plasmine est un enzyme protéolytique dont l'action est voisine de celle de la trypsine, mais qui s'en distingue néanmoins. Elle agit sur le fibrinogène et la fibrine en les dégradant (d'où la fibrinolyse) en éléments solubles. Fukutake, en 1960, étudiant la fibrinolyse et les éléments dégradés, a émis l'hypothèse selon laquelle l'on devait considérer deux phases : la fibrinolyse proprement dite et la méta-

fibrinolyse ; la fibrinolyse proprement dite est caractérisée simplement par la lyse du caillot au cours de laquelle la plasmine transforme la fibrine en fibrinolysopeptide et en métafibrine. Lors de la métafibrinolyse, la métafibrine est scindée en métafibrinopeptide et en hydrolysats divers. FUKUTAKE a même montré que le fibrinolysopeptide était composé de glycocolle, tandis que la métafibrine se composait d'acide aspartique et tyrosine.

Quoi qu'il en soit, la destruction de la fibrine du caillot de sang aboutit à la lyse du caillot. Cette lyse survient physiologiquement au delà de vingt-quatre heures pour un sang prélevé dans un tube et mis à l'étuve à 37°.

Toutefois, le système fibrinolytique ne s'attaque pas uniquement à la fibrine ; il peut détruire également la prothrombine, le facteur V (labile) et le facteur VIII (globuline antihémophilique).

Dans les états pathologiques, l'excès d'activité du système fibrinolytique entraînera donc des désordres que l'on peut classer en deux groupes :

— les désordres dus à une hyperfibrinolyse modérée ne se manifestant que par une lyse du caillot rapide, la coagulation étant peu perturbée ;

— les désordres dus à une hyperfibrinolyse élevée avec absence de formation du caillot par destruction de plusieurs facteurs de la coagulation.

Ces deux groupes étant les deux extrêmes entre lesquels se situe toute une gamme de désordres intermédiaires.

II) ACTIVATEURS

Les activateurs du système fibrinolytique sont les activateurs du plasminogène. Ils sont très nombreux. On distinguera les activateurs endogènes et les activateurs exogènes.

1. Activateurs endogènes

Les activateurs endogènes se subdivisent en activateurs tissulaires et activateurs plasmatiques. L'activateur plasmatique ne peut être décelé que dans des circonstances pathologiques. Un activateur peut être mis en évidence dans la plupart des tissus. Cet activateur plasmatique serait excrété sous forme d'urokinase qui a également un pouvoir activateur puissant. Certains tissus sont plus particulièrement riches en activateur tissulaire (l'utérus, la surrénale, les ganglions lymphatiques, la prostate, la thyroïde, le poumon); d'autres en contiennent un peu, tandis que le foie en est absolument dépourvu (cf.

Tableau II

TAUX D'ACTIVATEURS DANS LES DIFFÉRENTS TISSUS DE L'HOMME (AUTOPSIÉ)
EXPRIMÉ EN UNITÉS D'ACTIVATEUR TISSULAIRE/G DE TISSU
(ALBRETCHSEN — *Thèse*, 1959)

Sexe	*Age*	*Utérus*	*Surrénales*	*Gl. lymphatiques*	*Prostate*	*Thyroïde*	*Poumon*	*Ovaire*	*Rein*	*Muscle*	*Cœur*	*Cerveau*	*Testicule*	*Rate*	*Foie*
M	0		63		81										
F	3	720	576				648								
F	5		360			189	297								0
F	11	450	333	1.278			243								0
F	18	540	270	540			450								0
M	22		450		405	207	279								0
M	32		90	270	414		72								0
M	32		360	16	279		104								
F	42					234									0
F	44	900	234	540			225								0
M	46		315		630	504	90								
M	50		414	99		198	189								
M	52		1.278		432		378								
F	56						41								0
M	59					414									0
M	64		450	180	306		180								0
F	64	810	514				108								0
M	66														
M	68					297									
M	74					324									
F	74					432									
M	77		450	99	126		38								
F	80	900													0
M	82					450									
															0
Moyenne		720	410	378	334	325	223	210	140	119	110	82	35	20	0

Tableau II, d'après ALBRECHTSEN). ASTRUP et CHOAS ont montré que, si l'activateur était absent de la média et de l'intima, il était par contre présent à des taux élevés dans *l'adventice*.

Comment l'activateur est mis en jeu dans certaines circonstances ? La question est controversée ; certains pensent qu'il existe un pro-activateur inactif plasmatique très sensible aux variations de pH, qui serait transformé en activateur par une lysokinase ; ce qui minimise le rôle de l'activateur tissulaire lié aux protéines tissulaires, qui n'aurait donc qu'une action locale. D'autres estiment au contraire que l'activateur tissulaire se déverse abondamment dans le sang circulant à l'occasion d'une attrition tissulaire (traumatisme, intervention...). Ceci a été particulièrement observé dans la chirurgie pulmonaire, dans la chirurgie du pancréas, de la thyroïde, de la prostate ou de l'utérus.

2. ACTIVATEURS EXOGÈNES

Les activateurs exogènes sont également puissants et très divers. Ce sont les activateurs d'origine bactérienne (streptokinase, staphylokinase) utilisés d'ailleurs en thérapeutique ; ce sont des activateurs d'origine chimique (chloroforme par exemple) ou d'origine physique (rayons).

III) INHIBITEURS PHYSIOLOGIQUES

Les inhibiteurs physiologiques ont fait l'objet de nombreuses recherches. Le plasma contient une antiplasmine que l'on extrait de la fraction albumine ; les fractions α_1 et α_2-globulines en contiennent également. Cet inhibiteur serait synthétisé au niveau du foie.

B. — MOYENS DE CONTROLE DE LA FIBRINOLYSE

On peut les classer en deux grands groupes : les techniques sur sang total et les techniques appliquées au plasma.

I) SUR SANG TOTAL

Il suffit de mesurer le délai de destruction du caillot. On sait que physiologiquement du sang prélevé et mis à l'étuve à 37° donne un caillot qui n'est pas lysé à la vingt-quatrième heure. Tout raccourcissement de ce temps peut indiquer une hyperfibrinolyse.

On peut donc, soit prélever du sang dans des tubes et observer la lyse du caillot (*fig. 1*), soit utiliser un thromboélastogramme qui donnera une image en fuseau caractéristique (*fig. 2*).

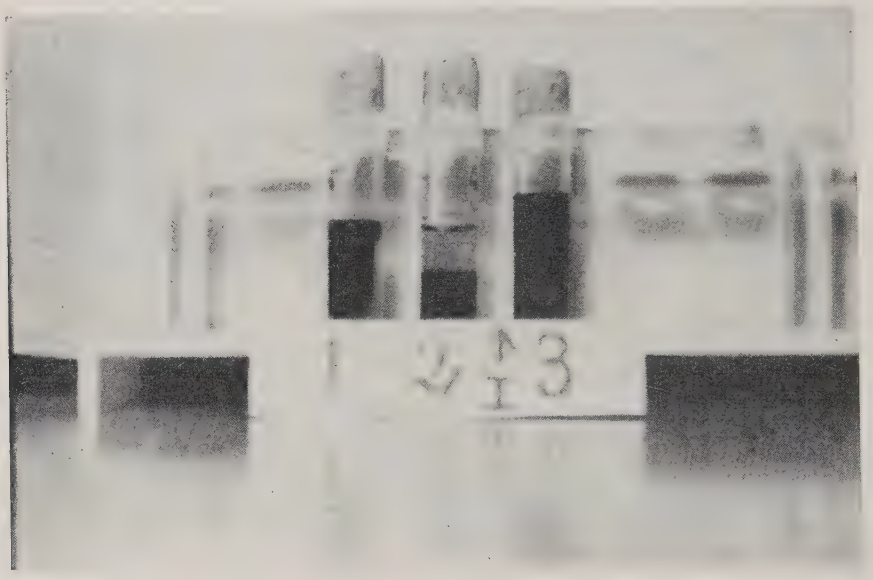

Figure 1

Test de la lyse du caillot de sang total

Tube I : Caillot normal
Tube II : Absence de caillot (fibrinolyse)
Tube III : Caillot formé après traitement par un inhibiteur à la suite d'une fibrinolyse aiguë

Cette méthode a cependant des inconvénients dont le plus important est le délai. Si la lyse du caillot est rapide (de l'ordre de quelques minutes à une heure), le résultat est connu rapidement ; mais parfois la lyse demande plusieurs heures et le résultat se fait attendre.

Il existe également des causes d'erreur : un sang incoagulable par absence de calcium (transfusion de sang), un sang qui fibrinolyse par une impureté (kinases bactériennes introduites par souillure).

II) SUR PLASMA

On étudie l'action lytique du plasma du malade sur un caillot d'euglobines : deux techniques peuvent être décrites.

a) Le sang du malade est recueilli sur oxalate centrifugé, puis le plasma est coagulé par recalcification ou adjonction de thrombine. On obtient, en laissant cet ensemble dans une étuve à 37°, une lyse du caillot plasmatique en trois heures chez un sujet présentant une fibrinolyse normale, tandis que tout état hyperfibrinolytique raccourcit notablement cette durée souvent au-dessous d'une heure, d'où un résultat rapide (*fig. 3*).

Cet examen nous ayant été proposé pour des états fibrinolytiques en dehors des cas d'intervention, nous nous sommes demandé si au cours d'une intervention il ne pouvait pas y avoir de fibrinolyse causée par les produits anesthésiques, par les manœuvres chirurgicales banales, et nous avons procédé à une sorte de vérification de ce test en l'appliquant à des sujets destinés à subir une intervention

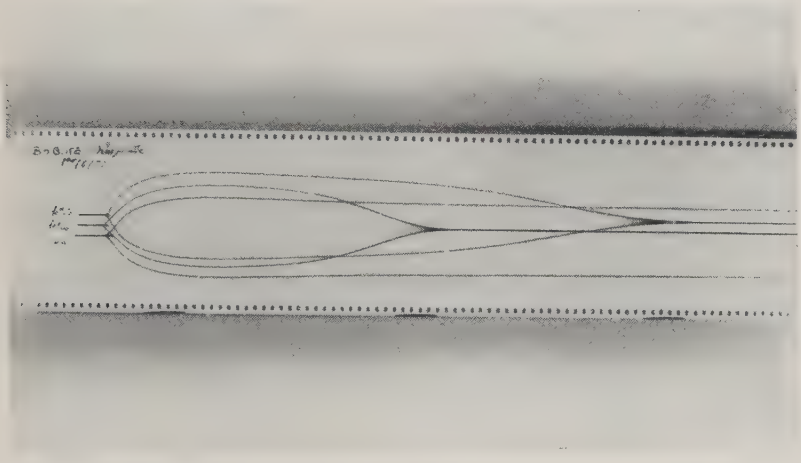

Figure 2

Thromboélastogramme et fibrinolyse

On distingue sur ce schéma :
1° le tracé dans le cas d'une coagulation normale (diapason à branches parallèles) ;
2° le tracé en fuseau très court lors d'une fibrinolyse aiguë ;
3° le tracé en fuseau au cours d'une fibrinolyse moyenne, après traitement anti-enzymatique.

sur des organes réputés pauvres en activateur et nous avons utilisé une anesthésie standard : narcose au pentothal, analgésie au dolosal, neuroplégie à la procaïne à 1 % et myorésolution à la D-tubocura-

rine. Nous n'avons pas observé d'anomalie en rapport avec une lyse des éléments plasmatiques (*obs. n*^{os} *22, 23, 24* et *25*). Mais ce test donne-t-il l'état exact de la fibrinolyse du malade ? Ou n'explore-t-il que l'action de la plasmine sur les euglobulines, car que deviennent les inhibiteurs lors de toutes ces manœuvres de précipitation, centrifugation et coagulation ? Il serait donc intéressant de mesurer le taux des inhibiteurs en même temps que la durée de lyse des euglobulines.

Toutefois, de nombreux auteurs ont montré que les tests de lyse du caillot de sang total et des euglobulines évoluaient dans la majorité des cas dans le même sens.

b) Sur de la fibrine préparée sous forme de plaques, on mesure le diamètre de la zone lysée par une goutte du plasma à tester.

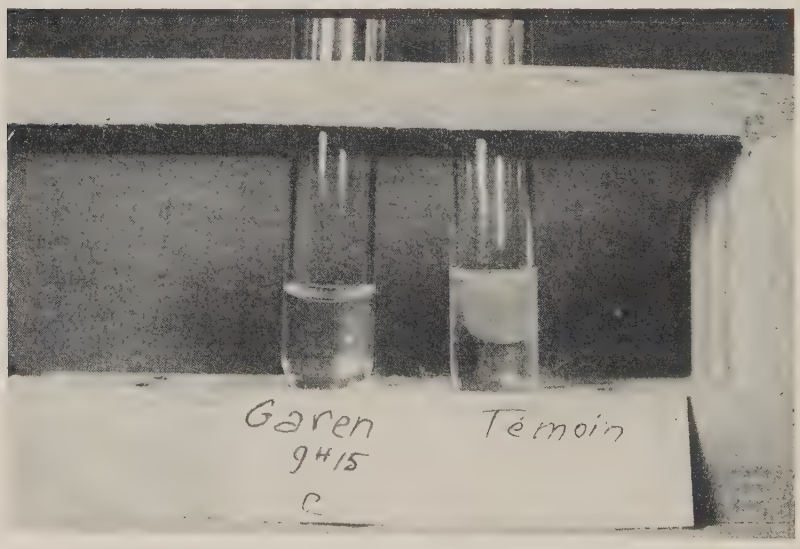

Figure 3

Test de lyse du caillot d'euglobuline

Le tube témoin montre une substance d'apparence albumineuse flottant dans un liquide incolore.
Le tube du malade en état de fibrinolyse montre uniquement un liquide incolore.

III) AUTRES METHODES

On peut également doser séparément activateurs et antiplasmines par des techniques délicates et complexes.

A ce sujet, il faut rappeler que les préparations de fibrine contiennent des quantités notables de plasminogène qui peut être détruit par la chaleur (85°), selon Astrup.

* *

Enfin, la plasmine en même temps que fibrinolytique est protéolytique ; aussi y a-t-il toujours des altérations des différents constituants du plasma et, en particulier, des facteurs de coagulation. Le taux des différents facteurs de la coagulation peut s'abaisser. La proaccélérine, les facteurs antihémophilitiques, la proconvertine et la prothrombine sont les plus sensibles et c'est ainsi que la baisse de la proaccélérine est un des meilleurs tests de fibrinolyse fruste (Soulier, Alagille, Larrieu).

C. — ÉTIOLOGIE

Les causes d'hyperfibrinolyses peuvent être classées en trois groupes :

I) LES CAUSES CHIRURGICALES

Selon Mac Farlane, après une intervention chirurgicale, on observe une augmentation de l'activité protéolytique du plasma. Il ne nous a pas été donné d'observer de lyses du caillot chez des sujets opérés pour appendicite, hernie, gastrectomie (cf. vérification de lyse du caillot plasmatique).

Mais d'autres interventions peuvent provoquer des syndromes d'hyperfibrinolyse lorsqu'elles portent sur des tissus riches en activateurs (cf. *Tableau II*, d'après Albrechtsen). Ce sont des interventions thoraciques et plus particulièrement pulmonaires, les interventions portales — anastomoses porto-caves et splénectomies —, la chirurgie prostatique (adénome ou cancer), la chirurgie thyroïdienne et la chirurgie gynécologique.

Au cours d'interventions chirurgicales, d'autres facteurs peuvent provoquer des fibrinolyses, tels les états de choc, les anoxies, les erreurs transfusionnelles.

II) LES CAUSES MEDICALES

Ce sont les cirrhoses (le foie paraissant incapable de synthétiser un inhibiteur), les cancers de la prostate avec métastases osseuses, certaines métrorragies.

III) LES CAUSES OBSTETRICALES

Décollement prématuré du placenta, la rétention prolongée d'œuf mort, l'embolie amniotique. Ce sont le plus souvent des fibrinolyses aiguës.

D. — EXPRESSION CLINIQUE DU SYNDROME FIBRINOLYTIQUE

Au cours d'une intervention sur un pancréas, une veine porte, une prostate, le sujet qui ne présentait aucun trouble de l'hémostase lors de l'ouverture de la paroi se met à saigner. Le champ opératoire présente brutalement un saignement diffus, sans qu'il soit possible de faire l'hémostase ; toute pose de perfusion entraîne des hématomes importants et tous les points de piqûres se mettent brusquement à s'humidifier en laissant sourdre une gouttelette de sang au point où était antérieurement placée l'aiguille de la perfusion ; ou encore un hématome créé au début de l'intervention par une mauvaise ponction veineuse qui se met brutalement à s'étaler sans que les pansements compressifs réussissent à l'enrayer.

C'est une fibrinolyse souvent dramatique en l'absence de traitement adéquat.

EN RESUME

Cette étude met en évidence le rôle important de la clinique et du test de lyse des euglobulines dans le diagnostic rapide d'une hyperfibrinolyse. Elle nous montre également que si le fibrinogène est détruit, il en est également d'autres éléments de la coagulation, ce qui nous laisse prévoir la possibilité de la poursuite du saignement d'une hyperfibrinolyse même après inhibition, si les facteurs de la coagulation détruits ne sont pas remplacés. Enfin, le schéma de la fibrinolyse nous suggère l'éventualité d'une augmentation importante de la fibrinémie, en cas d'inhibition de la fibrinolyse.

APPENDICE

Le test de lyse des euglobulines a été décrit par Mme M.-J. Larrieu. Il est dérivé de deux autres méthodes :

A) *Technique de* Von Kaulla

Les euglobulines d'un plasma citraté sont précipitées par acidification à pH 5,2 en envoyant à la surface du liquide un courant de CO_2. On sépare la phase solide par centrifugation et on la redissout dans une solution tamponnée dans laquelle elle est coagulée par la thrombine. Il suffit de surveiller la lyse de ce caillot d'euglobulines (durée : trois heures normalement).

C'est la seule technique applicable au sang hépariné. Semana et Yver ont constaté un parallélisme satisfaisant entre ce test et le test de lyse du caillot.

B) *Technique selon* Niewiarowski

Les euglobulines du plasma sont précipitées par un pH 5,3 et de l'acide acétique. Le précipité est séparé par centrifugation, redissout dans une solution tampon et coagulé par de la thrombine calcique.

La durée de lyse est mesurée ; elle est de deux heures en l'absence de fibrinolyse.

CHAPITRE III

CHIMIE ET PHARMACOLOGIE DE L'ACIDE E AMINO-CAPROÏQUE

A — Chimie de l'E-AAC

B — Pharmacologie
- — Point d'impact
- — Efficacité et spécificité
- — Elimination
- — Action sur le système nerveux autonome
- — Toxicité
- — Voies d'administration
- — Doses
- — Effet cumulatif

Appendice

* *

L'accroissement du pouvoir fibrinolytique a été longtemps utilisé dans un but thérapeutique et obtenu à l'aide de certaines médications (urokinase, staphylokinase, streptokinase) dites activatrices du plasminogène. Mais on ne savait pas obtenir la cessation immédiate de ce pouvoir.

En chirurgie, certaines interventions aboutissaient à l'activation intempestive du système fibrinolytique et souvent à des hémorragies catastrophiques car échappant à tout contrôle hémostatique.

Egalement, les états d'hypofibrinogénémie faisaient apparaître des fuites sanguines importantes dont le traitement ne donnait que des résultats décevants.

Dans ces cas, le système fibrinolytique était en cause.

Le contrôle de ce système devenant une nécessité, les recherches aboutirent à l'isolement par KUNITZ et NORTHROP d'un inhibiteur de la fibrinolyse (d'origine pancréatique). Par ailleurs, des Japonais découvrirent un corps bien purifié qui présentait des propriétés inhibitrices : l'E-AAC.

A. — CHIMIE DE L'ACIDE E AMINO-CAPROIQUE

L'acide E-AAC est un acide aminé existant à l'état naturel dans la graine de soja. Sa structure chimique a été étudiée et on a pu le synthétiser. Sa structure est simple : un radical aminé et un radical acide reliés par une chaîne hydrocarbonée comprenant cinq carbones.

Des Japonais (YOKOI, MIKIO), en 1960, étudièrent *in vitro* le rôle des différents éléments de ce corps dans l'activité antifibrinolytique. Pour cela, ils recherchèrent parmi les acides aminés naturels celui qui avait l'activité la plus intense : c'était la lysine qui agit à une concentration minima à 7×10^{-5} mol, sa formule chimique ne diffère de l'acide E-AAC que par un radical NH_2 supplémentaire en α. Ces chercheurs montrèrent que l'acide E-AAC agissait encore plus puissamment et à une concentration moindre (10^{-5} mol). Ils l'ont comparé à d'autres acides aminés synthétiques et démontrèrent que toute modification structurale entraînait une baisse notable de l'activité inhibitrice.

Formule de l'E-AAC

$$NH_2 — CH_2 — CH_2 — CH_2 — CH_2 — CH_2 — COOH$$

B. — PHARMACOLOGIE DE L'E-AAC

OKAMOTO et collaborateurs travaillant sur des chiens, obtinrent l'activation du système fibrinolytique de ces animaux en leur injectant du plasminogène sous forme de sérum humain, lequel plasminogène était transformé en plasmine par injection de streptokinase. La fibrinolyse ainsi déclenchée était intense avec effondrement du taux de fibrinogène circulant. Ils firent des incisions de 3 cm ; à l'aide de papier buvard, ils récoltaient le sang et pouvaient par la technique de la pesée estimer l'importance de l'hémorragie. Sur ces chiens en état d'hyperfibrinolyse, l'E-AAC arrêtait le saignement et diminuait l'acti-

vité de la plasmine. Toujours par la même méthode, ils constatèrent que l'E-AAC injecté avant toute activation empêchait la fibrinolyse expérimentale, et enfin, que dans l'hémorragie expérimentale par anoxie et héparine, l'activité fibrinolytique du sang n'était pas augmentée et l'E-AAC n'avait aucune action.

POINT D'IMPACT D'E-AAC

Dès 1959, Abe et Stato démontraient que l'E-AAC agissait en inhibant aussi bien la plasmine que les activateurs tissulaires du plasminogène.

Fukutake, cinq mois plus tard, montrait que la fibrinolysine avait une action diphasée : solubilisation de la fibrine puis digestion des produits solubles (métafibrine); ses travaux lui permettaient de préciser que E-AAC inhibait la plasmine, surtout dans la première phase de son action (solubilisation de la fibrine).

Celander et collaborateurs confirmaient la dualité d'action de l'E-AAC à la fois sur le plasminogène et la plasmine. Leurs expériences font même ressortir de façon très nette que la dose d'E-AAC nécessaire pour inhiber l'action des kinases d'origine bactérienne est suffisante pour inhiber la plasmine. Selon ces mêmes travaux, l'action d'E-AAC sur la plasmine varie selon la dose administrée ; en effet, aux très faibles concentrations, on constate que l'activité fibrinolytique est exaltée probablement par accroissement de la stabilité de l'enzyme actif.

Ces chercheurs conclurent également que l'efficacité de l'E-AAC variait selon les activateurs (staphylokinase, urokinase). Toutefois, l'activateur produit dans le plasma humain est plus sensible à l'action d'E-AAC. On ne sait pas comment celui-ci agit, mais on peut dire que la concentration d'E-AAC nécessaire à l'inhibition de cet activateur est insuffisante pour inhiber la plasmine.

Ablondi et de Renzo ont montré que l'E-AAC *n'inhibe pas la plasmine adsorbée sur un caillot, mais supprime l'activation du processus fibrinolytique dans le liquide circulant.*

La neutralisation se fait de façon stoeckiométrique.

EFFICACITE — SPECIFICITE

Expérimentalement, Okamoto, en 1959, compara les effets de l'E-AAC en étudiant la suppression du saignement provoqué chez des chiens (les uns ayant reçu un activateur tel que la streptokinase, d'autres ayant été soumis à une anoxie et à une héparinisation simultanées). Seul le saignement des premiers a pu être jugulé par l'E-AAC.

L'administration d'E-AAC à des sujets présentant des hémorragies s'accompagnant d'une augmentation du pouvoir fibrinolytique de leur sang, supprimait les hémorragies.

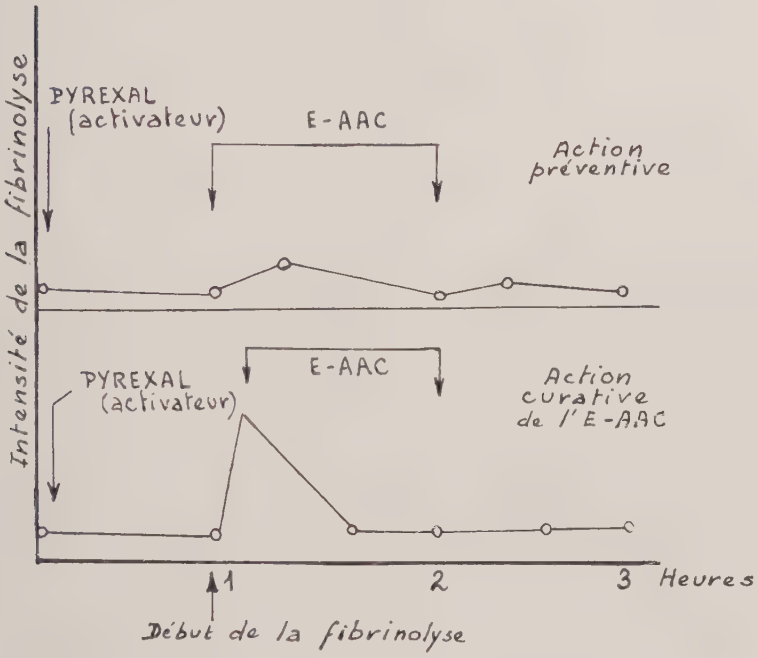

Tableau III

Résumé des résultats de Sherry

Sherry et collaborateurs montrèrent que l'acide E-AAC avait aussi bien une action préventive qu'une action curative, que celle-ci était rapide mais transitoire (trois heures) si la cause de la fibrinolyse persistait (*Tableau III*).

Mac Nicol, en 1960, administra l'E-AAC à 5 sujets prostatectomisés et il constata que, chez les 5 malades, les hémorragies post-opératoires étaient considérablement écourtées. Les urines de ces malades ne révélèrent aucune activité d'urokinase.

Des études ont montré que l'acide E-AAC n'avait aucune activité antitrypsine.

ELIMINATION

Chien, d'une part, et Yamashita, d'autre part, en 1959, irradièrent (rayons γ) des urines humaines et constatèrent un accroissement du pouvoir fibrinolytique normal des urines. Yamashita montra que ces urines contenaient de la plasmine et un activateur (urokinase). Cette même irradiation d'urines de sujets ayant reçu une dose d'E-AAC n'induisait aucune activité lytique. Il semble donc que l'E-AAC soit *éliminé par les reins sans être détruit.*

ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME

Ramos a observé chez l'animal un effet sympathomimétique (élévation de tension, contraction de la membrane nictitante du chat, paralysie des muscles lisses et accélération du rythme cardiaque). Cet effet serait aboli par la chlorpromazine.

Les sujets auxquels nous avons administré l'acide E-AAC n'ont pas présenté d'hypertension ni de tachycardie.

TOXICITE

Aucune.

— En 1957, une administration à des hommes de 10 à 20 g d'E-AAC ne fit pas apparaître de symptômes toxiques.

— Nilsson constata que des perturbations de la fonction urinaire entraînaient un allongement de la durée d'action par un retard d'élimination et accumulation du produit.

On ne connaît pas l'effet d'un traitement prolongé.

VOIES D'ADMINISTRATION

Il en existe deux : la voie orale et la voie intraveineuse.

DOSES

Nilsson a utilisé des doses efficaces de 16 à 36 g/jour, réparties en six fois.

Mac Nicol a estimé à 8 g/jour la dose efficace dans les cas de prostatectomie. Cette dose inhiberait totalement l'urokinase.

EFFET CUMULATIF

Des études ont montré que ce produit était absorbé très rapidement après ingestion et qu'une dose unique donnait un taux sanguin maximum en deux heures ; la plus grande partie d'une *dose unique* (*per os* ou intra-veineuse) est éliminée en six heures sans avoir subi de changement ; le taux urinaire est 50 % plus élevé que celui du plasma, donc très concentré. Lors d'un *traitement prolongé* (*per os* ou intra-veineux), il se produit une diffusion du produit dans les espaces extra-vasculaires, et si l'on arrête l'administration, ce produit est éliminé lentement et des taux importants d'E-AAC se retrouvent encore dans les urines vingt-quatre heures après l'arrêt.

APPENDICE

Détails des travaux d'OKAMOTO sur les chiens démontrant que l'E-AAC agit essentiellement sur les hémorragies par fibrinolyse

I. — Après avoir montré que, ni la streptokinase, ni le sérum humain, ne déclenchaient séparément une hyperfibrinolyse chez le chien, OKAMOTO constata que les deux produits simultanément injectés pouvaient abaisser considérablement le temps de lyse du caillot, le taux de fibrinogène et empêcher l'hémostase (*obs. n*^{os} *1, 2* et *3*).

II. — Il étudia ensuite l'action de l'E-AAC sur une fibrinolyse ainsi provoquée :

- CAS N° 4

a) Bilan de la fibrinolyse chez le chien avant expérimentation :
- — lyse du caillot de sang total : le temps de coagulation est de 8 mn et la lyse se fait en 3 h ;
- — lyse des euglobulines : 2,4 unités [1] ;
- — largeur de la bande d'absorption des ultra-violets à 280 mμ : 0,008 ;
- — taux de fibrinogène : 8,5 g/litre de plasma.

Pas de saignement important à travers une incision cutanée de 3 cm de long.

b) Ce chercheur administra 50 ml de sérum humain, puis 50.000 unités de streptokinase par voie veineuse.

Contrôle de la fibrinolyse :
- — lyse du caillot de sang total : le temps de coagulation est de 5 mn et la lyse se fait en 45 mn ;
- — lyse des euglobulines : accélérée (5 unités) ;
- — largeur de la bande d'absorption des ultra-violets à 280 mμ : 0,24 ;
- — taux de fibrinogène : 6,8 g/litre de plasma.

La tension artérielle s'effondre.

---

(1) Ces auteurs avaient établi une échelle de l'intensité de la fibrinolyse mesurée en unités (0,5 U = faible ; 2,5 U = moyen ; 5 U = intense).

c) On releva le chiffre tensionnel à l'aide de Dextran et on mesura les pertes sanguines par l'incision : 70 mg de sang en 30 secondes.

d) Une solution d'E-AAC (100 ml à 5 %) fut injectée par voie veineuse. La tension artérielle se maintint à son niveau à 40 mg en 30 secondes. Bilan de la fibrinolyse :

— lyse des euglobulines : 2,5 unités ;
— largeur de la bande d'absorption à 280 mμ : 1,08 ;
— taux de fibrinogène : 3,08 g/litre de plasma.

e) On administra 20 ml à 5 % de la solution d'E-AAC. Bilan :

— lyse des euglobulines : 0,8 unité ;
— pas de raie d'absorption à 280 mμ ;
— taux de fibrinogène : 4,72 g/litre.

Déperdition sanguine : 25 mg en 30 secondes.

Cette observation montre que l'activité de la plasmine et le saignement déclenchés par l'action de la streptokinase et du sérum humain associés, décroissaient lors de l'administration d'E-AAC.

Les *cas n*^{os} *5, 6, 7* sont identiques et aboutissent au même résultat.

III. — Okamoto étudia l'action préventive de l'E-AAC sur la fibrinolyse.

- CAS N° 8

a) Bilan préliminaire :

— lyse du caillot de sang total : temps de coagulation en 4 mn, lyse en 3 heures ;
— lyse des euglobulines : 0,5 unité ;
— pas de raie d'absorption à 280 mμ ;
— taux de fibrinogène : 9,50 g/litre.

Saignement par l'incision cutanée : 1 mg pour 30 secondes.

b) Administration de 20 ml de solution d'E-AAC à 5 %, par voie intra-musculaire et 40 ml par voie veineuse ; puis 50 ml de plasma humain et 50.000 unités de streptokinase sont injectées. Bilan de la fibrinolyse :

— lyse du caillot de sang total : temps de coagulation de 5 mn et lyse en 30 mn ;
— taux de fibrinogène : 2,30 g/litre.

Déperdition sanguine : 0 mg en 30 secondes.

Ceci montre que l'E-AAC, injecté préventivement, inhibe l'activation de la plasmine et le saignement habituellement déclenchés par la streptokinase et le sérum humain.

Le *cas n° 9* est semblable à celui-ci et donne le même résultat.

IV. — L'influence de l'E-AAC sur l'hémorragie provoquée par l'héparine est démontrée dans le :

- CAS N° 10

Une sonde d'intubation trachéale est installée. Le chien respire de l'oxygène. On mesure le saignement s'écoulant d'une incision cutanée : 11 mg en 30 secondes.

a) On injecte 50 mg d'héparine intraveineuse ; le saignement est de 75 mg en 30 secondes.

b) On clampe la sonde trachéale de façon à obtenir une anoxie : le saignement est de 205 mg en 30 secondes.

c) On supprime le clampage : le saignement est de 45 mg en 30 secondes.

d) La sonde trachéale est obstruée à nouveau ; saignement : 165 mg en 30 secondes.

e) 20 ml à 5 % d'E-AAC sont injectés en intraveineux chez le chien anoxié ; saignement : 183 mg en 30 secondes.

f) On fait inhaler de l'oxygène à ce chien et le saignement se réduit à 40 mg en 30 secondes.

g) Durant tout le temps de cette expérience, l'activité de la plasmine ne subit pas de changement significatif.

Donc un saignement important peut être déclenché par l'action combinée de l'héparine et de l'anoxie, mais dans ce cas l'E-AAC reste inefficace.

CHAPITRE IV

APPLICATIONS CLINIQUES DE L'E-AAC

A — Revue des travaux concernant l'E-AAC

I — Chirurgie de l'hypertension portale
— Travaux de Rousselot et coll.

II — Chirurgie de la prostate
— Observation de Mac Nicol et coll.
— Travaux d'Anderson et coll.
— Travaux de Fetter et coll.
— Travaux de Nilsson et coll.

Nous présenterons ici les observations que nous avons pu trouver dans la littérature. Il n'existe pas à notre connaissance de travaux accomplis en France dans ce domaine ; c'est pourquoi il s'agira ici d'études faites par des auteurs étrangers (américains, scandinaves, etc.). Nous verrons, d'une part, les applications concernant les cirrhoses du foie, d'autre part celles concernant la chirurgie prostatique et enfin les autres utilisations de l'E-AAC.

I. — CHIRURGIE DE L'HYPERTENSION PORTALE

TRAVAUX DE GROSSI, MORENO ET ROUSSELOT
(cirrhose du foie)

Vingt-cinq cas montraient une accélération du test de lyse des euglobulines, et 17, un raccourcissement anormal du temps de lyse du caillot de sang total.

Dans le premier groupe, 15 sujets reçurent 2 g d'E-AAC et l'action obtenue était une baisse rapide de l'intensité de la fibrinolyse durant six heures environ.

Les résultats étaient les mêmes sur les malades du deuxième groupe.

Voici une observation que nous rapportent ces auteurs :

Trois mois après une anastomose porto-cave, le malade, âgé de quarante-deux ans, est réhospitalisé pour œdème des membres inférieurs et ascite. L'anastomose avait été faite en raison d'une hypertension portale par cirrhose du foie. Lors de sa deuxième admission, le test de la lyse des euglobulines était de 3 h 30 et la lyse caillot de sang total était de 4 heures.

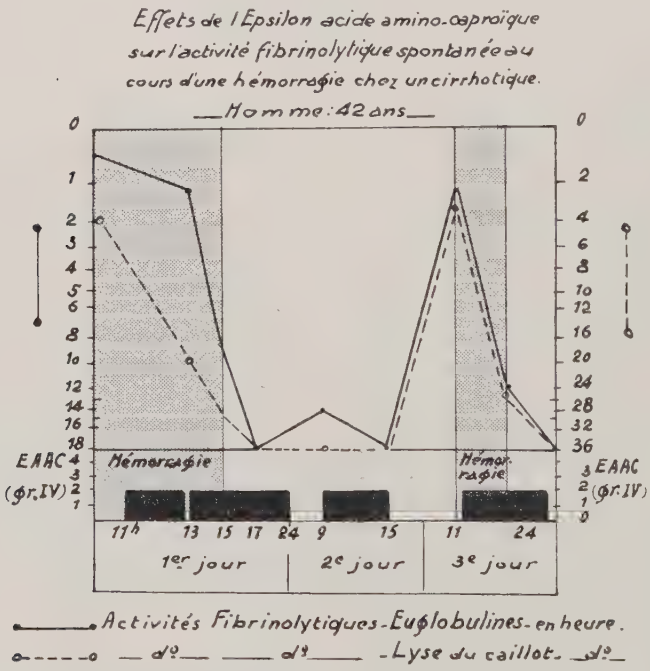

Tableau IV

Il dut alors subir une extraction de dent. Cette intervention entraîna un saignement continu, dont on ne peut venir à bout par de simples tamponnements et autres thérapeutiques coagulantes classiques ; du sang lui fut transfusé, mais durant trois jours le malade continua à saigner à raison de 250 ml toutes les 4 heures. Un test de lyse des euglobulines était alors de 30 minutes. Deux

grammes d'E-AAC furent injectés en intraveineux durant deux heures, puis 2 grammes en huit heures le jour suivant. A ce moment-là, le temps de lyse des euglobulines était de 1 h 30. Le saignement se ralentit et s'arrêta. Le traitement fut stoppé, le saignement reprit. Un test de lyse des euglobulines le montra à 2 h 30. Deux grammes d'E-AAC furent à nouveau perfusés, le saignement s'arrêta ; les tests de la fibrinolyse indiquaient une faible activité de celle-ci et cet état résista à l'arrêt de la thérapeutique (cf. *Tableau IV*).

Technique utilisée par ces auteurs :

Ils n'utilisent au cours de leurs travaux que 2 à 4 g par jour, mais la vitesse de perfusion est de 1 g d'E-AAC par heure.

II. — CHIRURGIE DE LA PROSTATE

A) OBSERVATIONS DE MAC NICOL et collaborateurs

- Première observation

Sujet de soixante et onze ans, présentant une hématurie sévère et prolongée après prostatectomie pour adénome. En trente jours, il a fallu lui transfuser 30 flacons de sang pour maintenir normal son taux d'hémoglobine. On lui installa de l'E-AAC en perfusion : 17 g durant dix-sept heures ; le saignement diminua de 98 %. Un toucher rectal ayant révélé une masse importante dans la région prostatique, on vérifia chirurgicalement : c'était un hématome organisé que l'on évacua. Le saignement reprit et on administra à nouveau de l'E-AAC ; l'hématurie disparut en quarante-huit heures et l'E-AAC fut prolongé durant six jours. Deux jours après l'arrêt de ce produit, le saignement reprit, rapidement maîtrisé par l'E-AAC durant vingt-quatre jours. L'hématurie réapparut à l'arrêt de l'E-AAC. Une numération plaquettaire en montra 10.000/mm^3. Le malade reçut alors une corticothérapie ; la ponction sternale montra une immaturité et une raréfaction des mégacaryocytes. Le traitement cortisonique fit remonter le taux de plaquettes en quarante-huit jours à 40.000 et les auteurs conclurent que le saignement était dû à l'action d'un système fibrinolytique normal sur un caillot de mauvaise qualité ne pouvant se former que lors de l'inhibition de la fibrinolyse par l'E-AAC.

- Deuxième observation

Vieillard de quatre-vingt-sept ans, cardiaque, ayant subi une prostatectomie transuréthrale pour adénome. Deux jours après l'intervention, le saignement étant important, on institue un traitement par l'E-AAC (20 g en quatorze heures, en perfusion). A l'arrêt de cette thérapeutique, l'hématurie qui s'était amendée reprend. On administre à nouveau l'E-AAC et on est obligé de prolonger le traitement ; mais l'état cardio-respiratoire du malade inspire quelque inquiétude et celui-ci décède. A l'autopsie, on découvre une hypertrophie cardiaque, une pneumonie et une pyélonéphrite.

• Troisième observation

Vieillard de quatre-vingts ans ayant subi une prostatectomie transvésicale pour adénocarcinome prostatique. Une hémorragie diffuse incontrôlable est apparue au cours de l'intervention et persista vingt-quatre jours après, jusqu'à ce que l'on administra de l'E-AAC qui supprima l'hématurie en vingt-quatre heures (18 g en perfusion et 2 g injectés par la sonde vésicale).

• Quatrième observation

Un jeune homme de vingt-deux ans, hémophile A, est admis pour hématurie ; malgré des transfusions de plasma durant sept jours, l'hématurie persiste. Ils administrèrent *per os* 20 g d'E-AAC en trente heures ; l'hémorragie s'arrêta brusquement, et le malade se plaignit de colique néphrétique droite. Une urographie intraveineuse faite à plusieurs reprises montra une disparition progressive de l'imprégnation du tractus urinaire à droite.

• D'autres observations

Mac Nicol rapporte 2 observations de malades traités par l'E-AAC, ayant présenté un passé vasculaire pathologique (antécédents hypertensifs ou d'infarctus).

La méthode utilisée par ces auteurs employait les deux voies d'administration et les doses étaient de 8 g/jour. Les perfusions étaient réglées à raison de 4 g durant les quatre premières heures, qui suivaient l'intervention, et 0,5 g/heure durant huit heures.

B) TRAVAUX D'ANDERSON
et collaborateurs

Ils portent sur 20 résections (11 cancers et 9 adénomes) prostatiques. Dix-huit présentaient, dans les suites opératoires, des hémorragies. On leur administra de l'E-AAC. Ces auteurs n'enregistrèrent qu'un seul échec complet. Dans 8 cas, le saignement réapparut à l'arrêt d'E-AAC, mais s'arrêta à nouveau et définitivement par cette thérapeutique. Chez 2 autres malades, le saignement réapparut 4 fois.

Dans toutes ces observations, Anderson et Nilsson ont constaté une variation parallèle entre l'activité fibrinolytique et le saignement.

Les deux voies d'administration furent employées à raison de 0,1 g/kg de poids réparti en cinq doses journalières. Ces auteurs signalent des réactions d'intolérance à type de vomissement, de diarrhée, dans quelques cas.

C) TRAVAUX DE FETTER et collaborateurs

Ils portent également sur 20 malades devant subir ou ayant subi une résection prostatique transuréthrale. E-AAC fut administré à 10 d'entre eux, les 10 autres étant destinés à servir de témoins.

L'E-AAC fut administré à raison de 4 g/250 ml en perfusion comme dose d'attaque en une heure, puis 1 g/heure durant deux jours. La dose d'attaque est perfusée dès la fin de l'intervention. Les urines sont collectées et l'hémoglobine dosée. Chez les malades traités par l'E-AAC, on constata une perte de 0,85 d'Hb durant le premier jour, tandis que les autres sujets en avaient perdu 3,35 g. Mais les jours suivants, les deux groupes de malades perdirent environ la même quantité d'hémoglobine.

Les mêmes auteurs ont fait, de la même manière, une étude portant sur 20 résections prostatiques transvésicales et obtinrent les mêmes résultats.

Les malades recevaient chacun environ 50 g d'E-AAC en un seul jour et en perfusion continue.

D) TRAVAUX DE NILSSON et collaborateurs

Seize malades ont été traités par l'E-AAC. Ils comprennent : des cirrhoses du foie, des adénomes et des cancers prostatiques, présentant des saignements spontanés ou consécutifs à une intervention, des hémorragies du *post-partum*. Dans tous ces cas, il existait une intensification des processus fibrinolytiques dont le saignement révélateur était supprimé par l'E-AAC.

Douze autres sujets présentant un accroissement de la fibrinolyse ont vu disparaître cette activité anormale par l'administration d'E-AAC et ces sujets qui furent opérés par la suite n'ont pas présenté d'hémorragies diffuses et incoercibles.

Dans 8 cas de shock anaphylactique, l'activité fibrinolytique fut inhibée.

Cinq femmes présentant une menstruation profuse ont vu disparaître l'hémorragie.

Technique d'administration

— 1 g/10 kg de poids est la dose que ces auteurs proposent et elle doit être répétée toutes les quatre heures.

— Les deux voies d'administration ont été utilisées.

Aucun effet toxique n'a été constaté. Huit décès ont permis une vérification *post-mortem* qui n'a pas révélé de thrombose.

B — Vingt-cinq observations originales

I — Hypertension portale et E-AAC
(10 observations et résultats)

II — Prostate et E-AAC
(6 observations)

III — Système nerveux autonome et E-AAC
(5 observations)

Discussion

Appendice (4 observations)

* *

Nous avons utilisé l'E-AAC sous la dénomination de CY 116 dans le Service de Monsieur le Professeur LEGER, sous la direction de Madame LANDE.

Vingt et un malades ont été soumis à l'action de ce produit. Neuf sujets présentaient une cirrhose du foie et ont subi une intervention pour anastomose porto-cave ; à ceux-ci, nous rattacherons une anastomose spléno-rénale. Six cas d'adénomes prostatiques ont été observés (5 interventions et 1 hématurie). Cinq autres observations ont été faites sur des malades qui ont reçu du CY 116 afin de vérifier l'action sympathomimétique constatée *in vitro* par des auteurs brésiliens.

Enfin, 4 malades qui n'avaient pas reçu de CY 116 nous ont permis de vérifier les variations du test de lyse des euglobulines en fonction de certains facteurs.

Au total, 25 observations seront donc décrites.

I. — ANASTOMOSE PORTO-CAVE

A) TRAITEMENT ANTIFIBRINOLYTIQUE PRE-OPERATOIRE

• OBS. N° 1 : *M. Cun...*

Histoire de la maladie :

Malade de cinquante-six ans, diabétique, signes d'intoxication éthylique (hépatomégalie, subictère, éthyl avoué), qui a présenté durant l'année 1961 deux épisodes

hémorragiques abondants. La pression portale est à 28 cm d'eau. Il existe des varices œsophagiennes.

Le bilan hépatique est perturbé (Kunkel : 46 U ; Popper : 30 U). Protides totaux : 64,5 % (sérine : 30 ; globuline : 34). Examen de l'hémostase : taux de prothrombine : 70 % ; proconvertine : 65 % ; proaccélérine : 90 %. Temps de coagulation : 5 mn 30 s. Test de lyse des euglobulines : 4 h 35 (témoin : 4 h 15).

Examen du cœur : R.A.S.

Intervention (30 janvier 1962) :

Anastomose porto-cave latéro-latérale.

Traitement antifibrinolytique :

Durant les quarante-huit heures pré-opératoires : 16 g de CY 116 par jour en perfusion veineuse (8 g le matin, 8 g le soir).

Surveillance de la fibrinolyse :

Cliniquement : R.A.S.

Prélèvement d'échantillon sanguin :

I : lors de la biopsie hépatique ;
II : lors de l'anastomose ;
III : à la fermeture de la paroi.

Lyse : sur sang total : pas de lyse à la vingt-quatrième heure.

Lyse : sur euglobulines :

I : 1 h 40 ;
II : 56 mn ;
III : 32 mn.

Suites opératoires :

Au douzième jour, douleur thoracique droite brutale, dyspnée, température 38°, pouls 110, tension artérielle 12-5.

Il est mis à un traitement anticoagulant classique et en trois jours tout rentre dans l'ordre.

Par la suite, l'état général reste bon et le malade sort un mois après l'intervention.

• OBS. N° 2 : *Mme Thi...*

Histoire de la maladie :

Femme de trente-sept ans. Depuis 1960, cette malade a présenté plusieurs épisodes d'hématémèse. Une radiographie demandée par son médecin révèle des varices œsophagiennes. Elle est hospitalisée. On constate une splénomégalie, mais pas d'antécédents éthyliques.

La splénoportographie montre un reflux coronaire et stomachique ; la pression portale est de 32 cm d'eau.

Intervention (1er février) :

Anastomose porto-cave latéro-latérale.

Traitement antifibrinolytique :

Durant les quarante-huit heures pré-opératoires : 16 g de CY 116 en perfusion dans 500 ml de sérum glucosé isotonique. Le test de lyse des euglobulines est de 1 h 10.

Surveillance en cours d'intervention :

Cliniquement : petit saignement au cours de la fermeture de la paroi ; on place alors 4 g de CY 116 en perfusion.

Prélèvement de sang :

Echantillon I : à la biopsie hépatique ;
II : à l'anastomose ;
III : à la fermeture de la paroi.

Lyse sur sang total : supérieure à 24 h.

Lyse des euglobulines :
I : 41 mn ;
II : 35 mn ;
III : 43 mn.
T : 2 h 30.

Suites opératoires :

Deux jours après l'intervention, la malade se plaint de l'hypocondre droit ; il apparaît un ictère. Le lendemain, frissons, température à 40°. L'électrocardiogramme ne signale rien. Le surlendemain, l'ictère s'intensifie considérablement et il apparaît une oligurie. Dans la soirée, s'installe un collapsus, suivi du décès de la malade.

Vérification anatomique :

— *Macroscopiquement :* hémorragie de 5 litres environ dans la cavité péritonéale avec hémorragie gastrique.

— *Microscopiquement :* cirrhose annulaire avec importants nodules de régénération. Embolus septique dans les branches de bifurcation de la veine porte, dans les poumons. La veine cave proprement dite est indemne de toute inflammation ; on constate seulement que sa paroi subit des remaniements fibreux importants. Par conséquent, l'origine de la septico-pyohémie demeure inexpliquée.

Reins : cylindres dans les tubes rénaux dont la paroi paraît très amincie.

• OBS. N° 3 : *M. Mor...*

Histoire de la maladie :

Malade de quarante-deux ans adressé dans le Service du Professeur LEGER, pour splénoportographie. Le 8 décembre 1961, hospitalisation, en raison d'un état précomateux avec syndrome occlusif et hématémèse, avec mœlena, et présentant un ictère. A l'examen clinique, on découvrait une hépatomégalie, une légère circulation collatérale. La splénoportographie montre une bonne arborisation intra-hépatique. La pression portale est de 17 cm d'eau. Une biopsie hépatique permet de conclure à une cirrhose nodulaire, de type Laënnec, largement évoluée. L'étude de l'hémostase ne signale pas d'anomalie. Les temps de coagulation et de saignement sont normaux ; taux de prothrombine : 72 % ; fibrinémie : 4,78 g ‰.

Intervention (5 février) :

Anastomose porto-cave latéro-latérale.

Traitement antifibrinolytique :

Durant les quarante-huit heures pré-opératoires, on administre 16 g de Cy 116 par jour, sous forme de perfusion veineuse (8 g le matin, 8 g le soir) dans 250 ml de sérum glucosé. Un test de lyse des euglobulines ne montre pas de tendance hyperfibrinolytique ; le temps de coagulation est à 9 mn en pré-opératoire.

Surveillance de la fibrinolyse en per-opératoire :

On a prélevé trois échantillons de sang :

I : à la biopsie hépatique ;
II : lors de l'anastomose ;
III : à la fermeture de la paroi.

Lyse : sur sang complet :

I : lyse partielle en 24 h ;
II : lyse totale en 6 h ;
III : pas de lyse à la 24e heure.

Sur euglobulines :

I : 3 h ;
II : 55 mn ;
III : 1 h 40.

Témoin : 4 h.

Cliniquement : pas d'incident hémorragique post-opératoire.

Suites opératoires :

Deux jours après l'intervention, le malade tousse, crache et présente un certain degré de cyanose. Le soir même, détresse respiratoire (hypertension, cyanose, sueurs, oppression thoracique). La radio du thorax montre un parenchyme normal. Le lendemain, l'état général s'améliore dans la matinée, et brutalement vers 20 heures : coma. L'ammoniémie est passée de 0,19 γ/ml la veille, à 140 γ/ml. On le met au traitement habituel des comas hépatiques (arginine, acide malique, cortisone), mais le lendemain le malade meurt.

Vérification anatomique :

— Macroscopique : intestin grêle et estomac remplis de sang digéré ; poumons très congestifs mais pas de thrombus. L'anastomose est perméable.

— Microscopique : poumons : lésions apoplectiques diffuses ; rein : quelques microthrombi capillaires.

• OBS. N° 4 : *M. Her...*

Histoire de la maladie :

Malade de cinquante ans, ayant présenté trois hématémèses en août-septembre 1961, précédées d'ascite d'étiologie double : alcoolique et tuberculeuse en 1960. La tuberculose est actuellement stabilisée. Les tests hépatiques sont perturbés, de

même que les facteurs de la coagulation : taux de prothrombine : 55 % ; proconvertine : 60 % ; proaccélérine : 57 % ; plaquettes : 170.000/mm³. Dans le Service, le malade fait une hématémèse, puis son état s'améliore et on intervient. La pression portale est à 31 cm d'eau.

Anatomie pathologique :

Cirrhose nodulaire type Laënnec.

Intervention (6 février) :

Anastomose porto-cave.

Traitement antifibrinolytique :

Durant les quarante-huit heures pré-opératoires, on administre 16 g de CY 116 par jour en perfusion veineuse (8 g/500 ml de sérum glucosé isotonique).

Surveillance de la fibrinolyse :

— Cliniquement : à la dissection des veines porte et cave, il se produit une hémorragie importante et diffuse ; on perfuse 4 g de Cy 116, mais déjà 2 g diminuent considérablement ce saignement.

— Prélèvement de sang (trois échantillons) :

I : biopsie hépatique ;
II : dissection des vaisseaux ;
III : début d'anastomose ;
IV : fermeture de la paroi.

— Lyse du caillot de sang total : aucun des échantillons n'a lysé à la vingt-quatrième heure.

— Lyse des euglobulines :

I : 1 h ;
II : 26 mn ;
III : 19 mn ;
IV : 21 mn.

Témoin : 4 heures.

Suites opératoires :

Ascite, puis abcès sous-phrénique qui régresse après traitement.

Pas d'accident de thrombose. Le malade est toujours sous surveillance.

• OBS. N° 5 : *M. Ton...*

Histoire de la maladie :

Malade de soixante-cinq ans. Deux hématémèses, une hépatomégalie, tests hépatiques perturbés sont les éléments déjà connus lors de son admission dans le service. Ce malade ne semble pas être éthylique. Une radio de l'œsophage met en évidence des varices ; une splénoportographie montre un reflux coronaire stomachique ; le lobe gauche du foie n'est pas injecté. La pression portale est à 34 cm d'eau. L'étude de l'hémostase indique un taux de prothrombine à 88 %, de proconvertine à 55 %, de proaccélérine à 50 %.

Anatomie pathologique :

Cirrhose nodulaire très évolutive.

Intervention (le 7 février 1962) :

Anastomose porto-cave latéro-latérale.

Traitement antifibrinolytique :

Durant quarante-huit heures pré-opératoires : 16 g de CY 116 par jour en perfusion.

Surveillance de la fibrinolyse :

— Cliniquement : pas de fibrinolyse.
— Prélèvement de 3 échantillons de sang :
Lyse sur sang total supérieure à 24 h.
Lyse euglobulines :
I : 1 h 40 (biopsie hépatique) ;
II : 59 mn (anastomose) ;
III : 1 h 05 (fermeture de la paroi).

Témoin : supérieur à 3 heures.

Suites opératoires :

Des oscillations fébriles se maintiennent durant une semaine. Le malade se plaint d'une douleur de l'hypochondre droit. Une splénoportographie de contrôle montre une thrombose de l'anastomose. Les oscillations thermiques ont disparu. La douleur abdominale s'apaise. L'état général est bon.

• OBS. N° 6 : *M. Bac...*

Histoire de la maladie :

Ce malade, âgé de cinquante-trois ans, était porteur d'une hypertension portale (splénomégalie, varices œsophagiennes) et avait présenté de nombreuses hématémèses. On retrouve des antécédents éthyliques ; les fonctions hépatiques sont perturbées. Le taux de prothrombine est à 60 %, de proaccélérine à 45 % et de proconvertine à 29 %. Taux de fibrine : 2,83 g par litre.

Intervention (12 février 1962) :

Anastomose porto-cave termino-latérale.

Traitement antifibrinolytique :

On a administré durant les quarante-huit heures pré-opératoires : 16 g/jour de Cy 116 en perfusion veineuse.

Surveillance de la fibrinolyse :

— Clinique : R.A.S. en cours d'intervention.
— Trois prélèvements de sang périphérique :
Lyse sur sang total supérieure à 24 h.
Lyse sur euglobulines :
I : 45 mn (biopsie hépatique) ;
II : 48 mn (anastomose) ;
III : 35 mn (fermeture de la paroi).

Suites opératoires :

Dans la période post-opératoire immédiate, un saignement par le drain de Penrose, relativement important, conduit à mettre en route une perfusion de 4 g de Cy 116. Le saignement se tarit dans les heures qui suivent.

Le lendemain, le malade est polypnéique (32/mn). Pas de douleur. Un jour après, tout rentre dans l'ordre, sauf la température qui se maintient à 38°5 pendant une dizaine de jours, et qui cèdera devant une antibiothérapie.

B) TRAITEMENT ANTIFIBRINOLYTIQUE PER-OPERATOIRE

• OBS. N° 7 : *M. Alf...*

Histoire de la maladie :

Malade de trente-neuf ans, qui est adressé dans le service pour œdème des bourses récent. Quelques mois avant, une hématémèse de moyenne importance s'était manifestée. Cliniquement, ce malade présentait une cirrhose éthylique avec ascite et le laboratoire signalait une perturbation importante des tests hépatiques. Le taux de prothrombine était à 45 %, de proconvertine à 50 %, de proaccélérine à 70 %, donc abaissés.

La splénoportographie objective un reflux dans la mésentérique inférieure, dans la coronaire stomachique. La pression portale est de 27 cm d'eau.

Anatomo-pathologie :

Cirrhose très évolutive.

Intervention (22 mars 1962) :

Anastomose porto-cave termino-latérale.

Traitement antifibrinolytique :

Une perfusion de Cy 116 (8 g/500 ml de sérum glucosé) est installée quelques instants avant le début de l'intervention.

Surveillance de la fibrinolyse :

Cliniquement, on n'a pas constaté de saignement anormal du champ opératoire.

On a prélevé trois échantillons de sang :

I : biopsie hépatique ;
II : anastomose ;
III : à la fermeture de la paroi.

Lyse sur sang total : pas de lyse avant la vingt-quatrième heure. On avait prélevé du sang portal qui n'a pas lysé plus rapidement.

Lyse sur euglobulines :

I : 1 h 40 ;
II : 1 h 45.

Sang cave et sang porte : 20 mn.

Suites opératoires :

Trois jours après l'intervention, réapparaît une ascite s'écoulant par le drain de Penrose. Un subictère s'installe. L'état général est bon.

Deux semaines après, survient une douleur thoracique gauche. L'examen cardio-vasculaire ne révèle aucune anomalie. Le malade est mis à 300 mg d'héparine par jour. Son état semble s'amender.

Pas d'autre incident à signaler.

• OBS. N° 8 : *Mme Les...*

Histoire de la maladie :

Cette malade (quarante-huit ans), qui avait subi une bilobectomie droite en 1952 pour abcès gangréneux, refait des accidents pleuro-pulmonaires au cours desquels, en février 1961, on découvre une splénomégalie. Durant l'été 1961, on constate que les injections intra-musculaires instituées pour lutter contre des anthrax entraînaient des hématomes importants. Elle est hospitalisée dans le service du Professeur RAMBERT, qui l'adresse au Professeur LÉGER, pour hypertension portale, splénomégalie, avec une pression portale à 46 cm d'eau.

Dans le service, une ascite apparaît de façon transitoire et deux jours après se déclenche une hématémèse abondante.

La splénoportographie montre un réseau intra-hépatique très pauvre. La pression portale est à 30 cm d'eau. Il existe des varices œsophagiennes.

Bilan hépatique : thymol : 18 unités V ; test à la céphaline +++.

Hémostase : prothrombine : 62 % ; proconvertine : 75 % ; proaccélérine : 57 %.

Lyse du caillot : nulle en 24 h.

Plaquettes (avant hématémèse) : 120.000/mm^3.

Electrocardiogramme : R.A.S.

On pose le diagnostic de cirrhose d'étiologie indéterminée (pas d'antécédents éthyliques ni ictériques).

Intervention (mars 1962) :

Anastomose porto-cave latéro-latérale.

Traitement antifibrinolytique :

Perfusion de 8 g de CY 116 dans 500 ml de sérum glucosé isotonique, installée au début de l'intervention.

Surveillance de la fibrinolyse :

— Cliniquement : R.A.S.

— Prélèvement de trois échantillons de sang :

I : à la biopsie hépatique ;
II : à l'anastomose vasculaire ;
III : à la fermeture de la paroi.

Lyse sur sang total : supérieure à 24 h.

Lyse sur euglobulines :

I : 2 h ;
II : 15 mn ;
III : 45 mn.

Témoin : 2 h.

Suites opératoires :

Légère dyspnée et état subfébrile ; pas de signe de phlébite.

Son état s'améliore et demeure bon.

• OBS. N° 9 : *M. Boi...*

Histoire de la maladie :

C'est un malade de cinquante et un ans, adressé par le Docteur CAROLI, présentant une cirrhose probablement méta-ictérique découverte en 1957 (hépatomégalie traitée par les corticoïdes). Puis, il fait deux poussées ascitiques ; récemment, une hématémèse est venue compléter l'évolution avec subictère et petit épisode confusionnel qui ont régressé rapidement.

Test de l'hémostase : prothrombine à 50 % ; proconvertine à 50 % ; proaccélérine à 29 % ; fibrine : 1,69 g/l.

Anatomo-pathologie :

Cirrhose annulaire en poussée évolutive.

Intervention (26 mars 1962) :

Anastomose porto-cave latéro-latérale.

Traitement antifibrinolytique :

Huit grammes de Cy 116 en perfusion au début de l'intervention.

Surveillance de la fibrinolyse :

— Cliniquement : R.A.S.

— Prélèvement de trois échantillons de sang :

Lyse sur sang total : supérieure à 24 h.

Lyse sur euglobulines :

I : 38 mn (biopsie hépatique) ;

II : 15 mn (anastomose) ;

III : 28 mn (fermeture de la paroi).

Suites opératoires :

Quinze jours après l'intervention : embolie pulmonaire, qui régresse à la suite d'un traitement anticoagulant.

Bon état général par la suite.

• OBS. N° 10 : *M. Der...*

Histoire de la maladie :

Jeune malade de vingt-cinq ans.

Hématémèse en février 1962.

Antécédents : bilharziose.

Le 8 mars 1962 : une hématémèse se déclenche dans le service. Lyse complète du caillot de sang total en quatre heures, avec plaquettes : 100.000/mm^3 ; prothrombine : 55 % ; proaccélérine : 42 % ; proconvertine : 29 %.

La pression portale est de 32 cm d'eau.

Opération remise : l'état du malade s'améliore.

Intervention (8 mai 1962) :

Anastomose spléno-rénale, avec splénectomie.

Traitement antifibrinolytique :

Huit grammes de Cy 116 en perfusion dès le début de l'intervention.

Surveillance de la fibrinolyse :

— Cliniquement : R.A.S.

— Lyse du caillot : supérieure à 24 h.

— Lyse des euglobulines :

I : 1 h 40 (biopsie hépatique) ;
II : 30 mn (anastomose) ;
III : 25 mn (fermeture de la paroi).

Suites opératoires :

Excellentes.

II. — PROSTATE ET E-AAC

A) TRAITEMENT PAR L'E-AAC AU COURS DES INTERVENTIONS

• OBS. N° 11 : *M. Mal...*

Histoire de la maladie :

Malade de soixante-quatorze ans. Adénome prostatique dont les manifestations urinaires remontent à plusieurs mois, se soldant à cette date par une rétention aiguë d'urines ; jamais d'hématurie. Bon état général.

Electrocardiogramme : R.A.S.

Urée : 0,30 g/l.

Anatomo-pathologie :

Adénome prostatique.

Intervention (12 février 1962) :

Prostatectomie.

Traitement antifibrinolytique :

— *Per-opératoire :* Cy 116 administré au cours de la prostatectomie au moment de l'adénomectomie, en perfusion, 4 g/500 ml de glucosé isotonique ; jusqu'à la fermeture de la paroi, il est passé 1,33 g en 45 mn.

— *Post-opératoire :* la perfusion est maintenue à raison de 1 g/h durant les trois premières heures et 0,5 g/h durant l'heure suivante (soit 4,5 g de Cy 116 au total).

Les deux jours suivants, on perfuse 8 g/jour de Cy 116.

Surveillance de la fibrinolyse et de l'hématurie :

— *Cliniquement :* à l'incision, saignement peu important, hémostase aisée ; à l'ablation de la prostate, petit saignement minime ; on décide alors de refermer la vessie.

— Prélèvement sanguin (trois échantillons) :

I : pré-opératoire ;
II : à la prostatectomie ;
III : en fin d'intervention.

— Lyse du caillot de sang total : supérieure à 24 h.

— Lyse sur euglobulines :

I : 2 h 30 ;
II : 2 h 30 ;
III : 2 h 45.

— Un temps de coagulation est à 7 mn avant l'intervention et à 3 mn en fin d'intervention.

Suites opératoires :

Les urines sont conservées ; le lendemain matin, elles sont très peu hémorragiques. Elles demeurent rosées pendant trois jours et redeviennent de couleur normale.

• OBS. N° 12 : *M. Del...*

Histoire de la maladie :

Malade de quatre-vingt-un ans. Rétention aiguë d'urines. Il présentait depuis quelques années une pollakiurie diurne et nocturne, une difficulté de miction, de faux besoins ; jamais d'hématurie. Etat général bon. Cœur, reins : R.A.S.

Intervention :

Prostatectomie (20 février 1962).

Traitement antifibrinolytique :

Deux grammes de Cy 116 durant l'intervention, en perfusion, dans du sérum glucosé isotonique.

En post-opératoire, on lui en administre 1 g/heure pendant trois heures et 0,5 g/heure pendant huit heures.

Durant deux jours, on continue des perfusions de 8 g/jour.

Surveillance de la fibrinolyse :

— Cliniquement : le champ opératoire est peu hémorragique. On décide la fermeture de la vessie à la fin de l'intervention.

— Prélèvement sanguin :

Lyse sur sang total : supérieure à 24 h.

Lyse sur euglobulines :

I : 3 h 20 (à l'incision) ;
II : 2 h 05 (à l'adénomectomie) ;
III : 45 mn (à la fin de l'intervention).

Suites opératoires :

Les urines sont collectées et on constate qu'elles sont peu hémorragiques. La teinte rosée disparaît en cinq jours.

• OBS. N° 13 : *M. Mah...*

Histoire de la maladie :

Malade de soixante-deux ans. C'est une rétention aiguë d'urines précédée d'une autre un an auparavant. Entre temps, pollakiurie, dysurie. Jamais d'hématurie.

Anatomo-pathologie :

Adénome prostatique.

Intervention :

Prostatectomie (21 février 1962).

Traitement antifibrinolytique :

Deux grammes de Cy 116 en cours d'intervention, en perfusion. En post-opératoire, on continue les perfusions à raison de 8 g pour vingt-quatre heures durant deux jours.

Surveillance de la fibrinolyse :

— Cliniquement : champ opératoire peu hémorragique. En fin d'intervention, la vessie est refermée.

— Prélèvement sanguin :

Lyse du caillot de sang total, supérieure à 24 h.

Lyse des euglobulines :

I : 3 h 30 (à l'incision cutanée) ;
II : 65 mn (à l'adénomectomie) ;
III : 70 mn (en fin d'intervention).

Suites opératoires :

Urines peu hémorragiques durant cinq jours.

• OBS. N° 14 : *M. Bon...*

Histoire de la maladie :

Sujet de soixante-quatorze ans. Pollakiurie, dysurie de longue date. Malade fragile qui avait fait un collapsus à l'induction d'une anesthésie précédente. Insuffisance ventriculaire gauche.

Intervention :

Prostatectomie.

Traitement antifibrinolytique :

Cy 116 est administré à raison de 8 g par jour, en perfusion, à partir du jour de l'intervention et on continue ce traitement durant deux jours.

Surveillance de la fibrinolyse :

— Cliniquement : faible saignement lors de l'ablation de la tumeur.

— Prélèvement sanguin :

Lyse sur euglobulines :

I : 3 h (incision cutanée) ;

II : 2 h 30 (fin d'intervention).

Lyse sur sang total : supérieure à 24 h.

Suites opératoires :

Urines peu hématuriques durant quatre jours. Pas d'incidents.

• OBS. N° 15 : *M. Lau...*

Histoire de la maladie :

Sujet de soixante-seize ans. Hypertrophie prostatique.

Intervention (3 mai 1962) :

Résection d'adénome au doigt. Le plan de clivage est difficile à trouver. L'hémorragie post-opératoire est importante.

Traitement :

En cours d'intervention, on perfuse 8 g de Cy 116 ; mais on doit transfuser 600 ml de sang.

Suites opératoires :

Hématurie faible. Pas d'incidents.

B) TRAITEMENT D'UNE HEMATURIE

• OBS. N° 16 : *M. Mau...*

Histoire de la maladie :

Malade de soixante et onze ans, admis dans le service pour rétention aiguë d'urine survenue le matin avec douleurs intenses. Une sonde vésicale à demeure est installée. Les urines sont très hémorragiques. C'est le premier accident aigu ; jusqu'ici, le malade n'avait présenté qu'une pollakiurie. Une urographie intraveineuse n'amène pas de renseignements nouveaux. Un test de lyse des euglobulines nous montre alors une lyse en 35 mn, au lieu de 4 h pour le témoin.

On décide alors d'administrer en perfusion du CY 116 à ce malade, à raison de 16 g/jour le premier jour et de 8 g/jour les jours suivants. Le deuxième jour, les urines sont à peine rosées, alors que la veille elles étaient franchement rouges. Le troisième jour, le malade brutalement pâlit, frissonne, fait un clocher fébrile à 38° et devient dyspnéique. Un examen ne retrouve pas de douleur aux mollets. Le malade, désorienté, est difficilement interrogeable. On décide de suspendre, ce jour, l'administration de Cy 116.

Le lendemain, les urines sont à nouveau franchement colorées de rouge. On peut mieux interroger le malade qui se plaint alors d'une douleur des bourses et

de brûlures à la miction. On installe à nouveau une perfusion de Cy 116, 8 g/jour durant deux jours. Le saignement est arrêté presque immédiatement. On en profite pour traiter son orchiépididymite ; on ligature les déférents. La défervescence survient progressivement ; les urines ne sont plus teintées par du sang et le malade se remet à uriner sans avoir besoin d'être sondé. On décide alors de le laisser sortir.

III. — ÉTUDE DE L'EFFET SYMPATHOMIMÉTIQUE DE L'E-AAC

• OBS. N° 17 : *Mlle Mou...*

Histoire de la maladie :

Cette jeune fille (quatorze ans), originaire de la Martinique, présentait une splénomégalie volumineuse. Pas d'antécédents hémorragiques, mais antécédents de bilharziose. Peu de modifications des tests de l'hémostase.

Intervention (8 mai 1962) :

Anastomose spléno-rénale après splénectomie.

Traitement antifibrinolytique :

Perfusion de Cy 116 (8 g) installée au début de l'intervention.

Surveillance de la fibrinolyse :

— Cliniquement : pas d'anomalie.

— Prélèvement de trois échantillons de sang :

Lyse sur sang total : supérieure à 24 h.

Lyse sur euglobulines :

I : 35 mn (dissection pédicule splénique) ;
II : 23 mn (anastomose) ;
III : 1 h 15 (fermeture de la paroi).

Surveillance du pouls et de la tension :

R.A.S.

Suites opératoires :

Excellentes.

• OBS. N° 18 : *M. Pri...*

Histoire de la maladie :

En décembre 1961, hospitalisation pour hématémèse suivie de mœlena chez ce jeune malade (dix-sept ans) porteur d'une splénomégalie découverte en 1952 à l'occasion d'une pleurésie.

En février 1962, une splénoportographie révèle une image évoquant un cavernome portal. La pression portale est à 40 cm d'eau.

En mars 1962, le laboratoire indique : hématocrite à 44 % ; prothrombine à 56 % ; une fibrinémie à 4,5 g‰ ; protides à 74,5‰ (sérine : 50,50 g‰ ; globuline : 24 g‰).

Electrocardiogramme :

R.A.S.

Intervention (avril 1962) :

Anastomose mésentérico-cave latéro-latérale.

Traitement antifibrinolytique per-opératoire :

Installation préventive de 8 g de Cy 116 en perfusion dans 500 ml de sérum glucosé isotonique au début de l'intervention.

Surveillance de la fibrinolyse :

— Cliniquement : R.A.S.

— Laboratoire : il a été prélevé trois échantillons) :

I : à la biopsie hépatique ;

II : à l'anastomose :

III : à la fermeture de la paroi.

— Lyse du caillot de sang total supérieur à 24 h.

— Lyse sur euglobulines :

I : 34 mn ;

II : 1 h ;

III : 1 h 30.

Témoin : supérieur à 3 h.

Surveillance du pouls et de la tension :

R.A.S.

Suites opératoires :

Excellentes.

• OBS. N° 19 : *Mlle Bau...*

Histoire de la maladie :

Jeune fille de dix-huit ans qui a subi à six ans une splénectomie pour hémorragie digestive (hématurie et melœna) apparue à l'âge de trois ans ; depuis, répétition à plusieurs reprises de ces hémorragies.

En mars 1962, on pratique une iléo-portographie, afin de voir s'il existe un tronc porte utilisable. En fait, il existe une veine mésentérique de moyen calibre et à la place de la veine porte un fin réseau veineux. Aucun signe d'insuffisance hépatique.

Le 24 avril 1962, on pratique une dérivation vasculaire : anastomose mésentérico-cave latéro-latérale.

Traitement antifibrinolytique :

En cours d'intervention, on perfuse 8 g de Cy 116.

Surveillance de la fibrinolyse :

— Cliniquement : pas de saignement.

— Prélèvement de trois échantillons de sang :

Lyse sur sang total : supérieure à 24 h.

Lyse sur euglobulines :

I : 2 h 40 (à l'incision cutanée) ;

II : 2 h 10 (à l'anastomose) ;

III : 2 h 30 (à la fermeture de la paroi).

Surveillance du pouls et de la tension :

R.A.S.

Suites opératoires :

Aucun saignement anormal de la plaie, ni pendant ni dans les suites immédiates.

○ OBS. N° 20 : *M. Bar...*

Histoire de la maladie :

Cet homme de trente-deux ans présentait une hypertension portale essentielle avec hématémèse et mélœna, sans cirrhose du foie. En juillet 1961, il avait déjà subi une anastomose porto-cave.

Intervention (23 mars 1962) :

Splénectomie.

Traitement antifibrinolytique :

Le malade a reçu au total 8 g de Cy 116 au cours de l'intervention.

Surveillance de la fibrinolyse :

— Cliniquement : R.A.S.

— Prélèvement de sang :

Lyse sur sang total : supérieur à 24 h.

Lyse sur euglobulines :

I : 1 h 25 (avant Cy 116) ;

II : 40 mn (à la splénectomie) ;

III : 38 mn (en fin d'intervention).

Surveillance pouls et tension :

R.A.S.

Suites opératoires :

Crises d'agitation avec délire, qui régressent.

Le malade va bien.

• OBS. N° 21 : *Mme Mag...*

Histoire de la maladie :

Femme de soixante-six ans. Splénomégalie érythromyéloïde d'origine indéterminée, qui semble améliorée par le Rimifon.

Intervention :

Traitement antifibrinolytique :

Huit grammes de Cy 116 dès le début de l'intervention.

Surveillance de la fibrinolyse :

— Cliniquement : saignement pariétal diffus après la splénectomie. On ajoute 4 g de Cy 116 qui semblent diminuer le saignement.

— Prélèvement d'échantillons de sang :

I : à l'incision cutanée ;
II : à la splénectomie ;
III : à la fermeture de la paroi.

Lyse sur euglobulines :

I : 2 h 35 ;
II : 25 mn ;
III : 1 h 05.

Lyse sur sang total.

Surveillance du pouls et de la tension :

R.A.S.

Suites opératoires :

R.A.S.

DISCUSSION

Ces 5 dernières observations viennent ajouter leurs résultats aux précédents et confirmer l'absence apparente d'effet sympathomimétique. Il était à notre avis important d'étudier cet aspect du problème.

En effet, Okamoto (cf. *Appendice* au chapitre « Chimie et Pharmacologie du Cy 116 ») avait montré qu'un accroissement de l'hémorragie par hyperfibrinolyse pouvait être traité par le Cy 116, alors que ce produit n'agissait pas dans le cas d'une accentuation de la déperdition par insuffisance ventilatoire ; or, celle-ci s'accompagnant d'hypercapnie est génératrice, au début, d'hypertension et d'accélération du pouls, qui simulent l'effet sympathomimétique du Cy 116 décrit par Ramos. La surveillance du malade sous Cy 116 et anesthésié pouvait se compliquer. Mais les faits observés expérimentalement par l'auteur sud-américain n'ont pas été confirmés par la clinique comme le montrent nos derniers cas présentés : il semble donc qu'un malade bien ventilé et traité par le Cy 116 ne présente pas de manifestations hypertensives en relation avec cet inhibiteur.

A. — CAS D'ANASTOMOSE PORTO-CAVE

(obs. n^{os} 1 à 9)

Au début de ces recherches, le problème se posait de l'utilisation préventive ou curative de l'E-AAC au cours des anastomoses. Nous avons opté pour la prophylaxie, ne connaissant pas la rapidité d'action du produit ; de cette façon, nous évitions, dans le cas d'une fibrinolyse grave, un certain délai et, par conséquent, cela diminuait les quantités de sang nécessaire pour compenser l'hémorragie. Mais cet avantage avait son revers : il pouvait masquer une éventuelle fibrinolyse si le produit était efficace. Nos résultats n'ont donc un intérêt que compris dans un ensemble qui, statistiquement, permettra de juger de l'importance de ce produit. Ce n'est qu'en utilisant l'E-AAC dans de nombreux cas d'anastomose porto-cave que l'on pourra, par

comparaison avec un grand nombre de sujets ayant subi la même intervention en l'absence d'inhibiteur ou sous couvert d'un autre inhibiteur, apprécier sa puissance d'action.

Dans ces observations d'anastomoses, nous avons adopté deux techniques d'administration : soit durant les quarante-huit heures pré-opératoires, soit dès le début de l'intervention. La première attitude répondait au souci de profiter de l'effet cumulatif des perfusions prolongées et d'obtenir une prolongation dans la durée d'action qui passerait ainsi de six heures à vingt-quatre heures. Nous avons donc perfusé 16 g/jour durant les quarante-huit heures pré-opératoires de telle manière que le malade recevait 8 g dans la matinée et 8 g dans la soirée à une concentration de 4 g d'E-AAC dans 250 ml de sérum glucosé isotonique. Ainsi, il devenait inutile d'administrer l'inhibiteur en per-opératoire et en post-opératoire immédiat. Toutefois, devant les risques que représentait, à notre idée, l'inhibition de la fibrinolyse physiologique, nous avons reculé devant cette première technique et préféré utiliser l'E-AAC toujours préventivement, en l'administrant de façon moins prolongée et à dose moindre, quitte à répéter les perfusions en cas de besoin ou à passer à un autre inhibiteur. Ce mode exige l'administration rapide, en début d'intervention, de 4 g, de façon à dépasser la concentration au-dessous de laquelle le produit deviendrait paradoxalement un stabilisateur de la plasmine.

Nous avons présenté 6 cas d'anastomose (*obs. n*^{os} *1, 2, 3, 4, 5* et *6*) qui avaient reçu de l'E-AAC en pré-opératoire, 5 cirrhoses hépatiques avec des tests perturbés (notamment le complexe prothrombinique abaissé avant l'intervention, laissant suspecter un état fibrinolytique sans manifestation clinique). Dans 3 cas, rien à signaler. L'hémostase se fait bien. Dans un cas (*obs. n*° *4*), un saignement diffus et incontrôlable chirurgicalement s'est manifesté lors de la dissection de la veine porte et de la veine cave ; 2 g d'E-AAC semblent le supprimer, alors que l'accélération de la lyse des euglobulines (26 mn) laissait prévoir une fibrinolyse. Dans un autre cas (*obs. n*° *6*), une déperdition sanguine s'est manifestée, dans les suites opératoires immédiates, par un écoulement relativement important par le drain de Penrose ; une perfusion de 4 g d'E-AAC a paru le tarir dans les heures qui suivirent. Parmi ces 5 malades, 2 ont succombé dans les suites opératoires dans un tableau de coma hépatique, avec élévation considérable de l'ammoniémie. Il n'a pas été retrouvé de vaisseaux obstrués par thrombose, ni de zone d'infarcissement.

Trois autres observations (*obs. n*^{os} *7, 8* et *9*) d'anastomose porto-cave relatent la technique d'administration per-opératoire et il est assez surprenant de constater que, dans ce groupe, il n'est pas apparu de saignement. Mais, étant donné le petit nombre d'observations,

nous nous bornerons à constater cette particularité sans en tirer de conclusion.

Enfin, à cette liste de 9 anastomoses porto-cave, nous avons rattaché un cas d'anastomose spléno-rénale (*obs. n° 10*), en raison du taux extrêmement bas du complexe prothrombinique chez ce jeune malade qui avait eu une hématémèse, ce qui le rapprochait étonnamment, du point de vue de l'hémostase, des autres malades précités. Il avait reçu de l'E-AAC en per-opératoire et n'avait pas présenté de saignement anormal.

De ces 10 observations, il nous est difficile de pouvoir conclure encore, et, seule, la poursuite de nos travaux dans ce domaine nous le permettra peut-être.

B. — CAS D'ADÉNOME PROSTATIQUE

Nous avons passé en revue 6 observations concernant les prostates, observations que l'on peut diviser en deux groupes.

Le premier groupe comprendra les 5 interventions (*obs. n°s 15, 16, 17, 18* et *19*). Ces 5 malades ont reçu préventivement de l'E-AAC dans une perfusion : 4 g dans 500 ml. Les deux premiers grammes en une heure, les deux suivants en deux heures ; 4 g seront ensuite administrés en perfusion toujours (0,5 g/heure). Au total, le sujet reçoit 8 g en vingt-quatre heures. On répète ces 8 g durant deux jours.

Nous avons constaté que, dans 4 cas, l'ablation de l'adénome était très peu hémorragique, que les urines du lendemain étaient rosées, mais que cette teinte se maintenait durant quatre ou cinq jours avant de disparaître (*obs. n°s 11, 12, 13* et *14*).

Ces sujets ont eu des suites confortables ; le chirurgien avait pu pratiquer une suture de la vessie en fin d'intervention.

Le deuxième groupe ne comprendra que l'observation d'hématurie (*obs. n° 16*), qui présente un grand intérêt. Le test de lyse du caillot témoigne d'un certain degré de fibrinolyse. L'E-AAC a été d'une efficacité certaine et rapide, puisque le lendemain les urines étaient légèrement colorées. Le deuxième test d'efficacité a été la reprise de l'hématurie douze heures après l'arrêt de la perfusion et sa disparition quand on a recommencé le traitement.

Il nous semble que l'E-AAC est intéressant pour limiter le saignement.

APPENDICE

Afin de n'avoir aucun doute sur la valeur du test de lyse des euglobulines, nous avons tenu à vérifier que l'anesthésie, les manœuvres chirurgicales n'interféraient pas sur le temps de lyse. Nous avons déjà énuméré les produits utilisés pour obtenir l'anesthésie générale (pentothal, procaïne 1 %, dolosal, d-tubocurarine); ce sont les mêmes pour les 25 observations que nous aurons décrites.

- OBS. N° 22 : *M. Cha...*

Histoire de la maladie :

Malade de trente et un ans, mélœna et hématémèse avec varices œsophagiennes, splénomégalie, hémorroïdes, évoquant un syndrome d'hypertension portale. Les épreuves fonctionnelles et hépatiques sont perturbées. Dans le service, se déclare une hématémèse abondante. La réanimation comporte la pose d'une sonde à ballonnet, des transfusions et des perfusions de Cy 116, 16 g/jour pour juguler la fibrinolyse et faciliter la cicatrisation des vaisseaux œsophagiens. L'état s'améliore jusqu'au lendemain où le ballonnet ayant été dégonflé le malade vomit sa sonde et refait une hématémèse. On pense à une pyléphlébite, peut-être secondaire à des oreillons avec orchite, suivis d'ictère.

Intervention (5 mars 1962) :

On constate un blocage total du tronc spléno-portal, compensé par une énorme circulation collatérale.

Splénectomie.

Traitement antifibrinolytique :

Néant en cours d'intervention.

Surveillance de la fibrinolyse :

Lyse du caillot de sang total, supérieure à 24 h.

Lyse des euglobulines :

I : 55 mn (incision cutanée);
II : 50 mn (splénectomie);
III : 1 h (fermeture de la paroi).

Suites opératoires :

Etat clinique satisfaisant.

• OBS. N° 23 : *M. Dub...*

Histoire de la maladie :

Malade de quarante ans ; depuis un an, douleurs épigastriques le matin au réveil. Brutalement, en octobre 1961, se déclenche un syndrome abdominal aigu (douleur abdominale, dyspnée, état de choc) qui régresse. Une deuxième crise survenue en janvier 1962 détermine son hospitalisation dans le service et fait poser le diagnostic de pancréatite récidivante. Tests de l'hémostase : ne signalent pas d'anomalie.

Intervention (13 mars 1962) :

Pancréato-jéjunostomie.

Traitement antifibrinolytique :

Néant.

Surveillance de la lyse :

— Lyse du caillot de sang total : supérieure à 24 h.

— Lyse des euglobulines :

I : 4 h (incision cutanée) ;

II : 3 h 10 (fermeture de la paroi).

Suites opératoires :

Pas de saignement anormal.

• OBS. N° 24 : *M. Bau...*

Histoire de la maladie :

Malade de vingt-neuf ans. C'est une pancréatite qui a présenté dans ses antécédents plusieurs crises douloureuses. La première ayant débuté en 1958 ; en 1959, opéré à Saint-Antoine (chlécystostomie, sphinctérotomie, splénectomie, résection de la queue du pancréas). Les crises douloureuses abdominales persistent.

Intervention (4 avril 1962) :

Cathétérisme du Wirsung, plus anastomose wirsungo-jéjunale, plus jéjuno-jéjunostomie.

Traitement antifibrinolytique :

Néant.

Surveillance de la fibrinolyse :

— Lyse du caillot de sang total : supérieure à 24 h.

— Lyse des euglobulines :

I : 2 h 30 (incision cutanée) ;

II : 3 h (fermeture de la paroi).

Suites opératoires :

R.A.S.

• OBS. N° 25 : *M. Tid...*

Histoire de la maladie :

Malade de cinquante-trois ans ; pancréatique aiguë, hémorragique, chez le malade ayant déjà présenté trois crises douloureuses abdominales moins intenses. Le tableau clinique évoquait une perforation d'ulcus sans pneumo-péritoine et avec une amylasémie à 760 U.S. Le taux de prothrombine et de protides sanguins n'est pas altéré.

Intervention (22 mars 1962) :

Drainage du Wirsung, sphinctérotomie.

Traitement antifibrinolytique :

Néant.

Surveillance de la fibrinolyse :

— Sur sang total : supérieure à 24 h.

— Lyse des euglobulines :

I : 3 h (incision cutanée) ;

II : 3 h (fermeture de la paroi).

Suites opératoires :

R.A.S.

CHAPITRE V

L'ACIDE E-AAC EN PRATIQUE CHIRURGICALE

De ces observations, de l'étude de la fibrinolyse et des travaux de différents auteurs, il apparaît que certaines précautions sont nécessaires quant à l'utilisation de l'inhibiteur étudié. Il ressort également que, s'il représente la phase capitale de la thérapeutique antifibrinolytique, il n'en est qu'un des éléments.

Comment utiliser l'acide E-AAC ? Jusqu'à présent, il n'existe pas de méthode précise, mais on peut déjà tirer des traits généraux quant à son administration.

La fibrinolyse s'observe dans des situations très diverses. Elle peut être aiguë ou chronique. Elle peut survenir inopinément ou être prévue. Elle peut être intense ou modérée. Enfin, elle peut être déclenchée par un acte thérapeutique ou être le signe révélateur du désordre humoral.

L'acte thérapeutique peut être représenté par l'utilisation de streptokinase ou par une intervention portant sur des organes riches en activateur. Cette fibrinolyse est prévue. Dans le cas type de l'anastomose porto-cave :

1° Certains examens systématiques semblent utiles avant l'intervention

Nous n'insisterons pas sur les examens pré-opératoires de routine ou spécifiques de l'affection causale. Mais nous ferons un bilan très poussé de la coagulation : taux de prothrombine, étude de la lyse du caillot, test de lyse des euglobulines, numération des plaquettes, taux du fibrinogène. Néanmoins, l'examen de la fonction circulatoire, du cœur (E.C.G., antécédents) nous paraît important, en raison du risque d'élévation de la fibrinémie provoquée par la présence d'un inhibiteur de la fibrinolyse. Etant donné la nécessité d'une bonne éli-

mination rénale de l'E-AAC, le taux de l'urée dans le sang et, si besoin, la clearance, pourront autoriser ou interdire l'administration.

Ces précautions étant prises, on peut se permettre d'administrer vingt-quatre heures ou quarante-huit heures avant l'intervention des perfusions de 16 g/jour, afin d'obtenir l'effet cumulatif des administrations prolongées et cela sous contrôle journalier du temps de coagulation.

2° En cours d'intervention

La surveillance se basera sur un test de lyse des euglobulines et lyse du caillot de sang total effectué à plusieurs reprises (lors de l'incision, de l'anastomose, de la fermeture de la paroi).

Toutefois, il se peut que la fibrinolyse se déclenche en cours d'intervention de façon inattendue et aiguë chez un malade qui n'avait pas subi de préparation. Dans ce cas, l'utilisation de l'acide E-AAC peut ne pas être suffisante, l'apport de certains facteurs de la coagulation peut être nécessaire (fibrinogène, proaccélérine, facteur antihémophilique, proconvertine, prothrombine), ainsi que l'administration d'autres inhibiteurs enzymatiques.

Dans les prostatectomies, il nous a paru suffisant d'administrer une perfusion de 8 g dès le début de l'intervention, ce qui a permis de soulager considérablement le malade dans les suites opératoires (en réduisant le saignement post-opératoire), les perfusions de 8 g/jour étant répétées durant les suites jusqu'à arrêt du saignement (en général, trois à cinq jours).

De même, une administration semblable d'acide E-AAC réduit semble-t-il, en quarante-huit heures, l'hématurie par adénome prostatique, chez un malade non opéré (*obs. n° 20*).

CONCLUSIONS

Après une revue aussi étendue que possible de la littérature étrangère concernant l'utilisation de l'acide E amino-caproïque, nous avons étudié ce produit du point de vue chimique et pharmacologique. Ainsi, ont été mises en évidence l'importance de sa structure moléculaire, son efficacité comparée à celle de ses dérivés ou d'autres acides aminés. Son métabolisme a été analysé, soulignant ses différentes voies d'administration, *per os* ou intraveineuse, son élimination urinaire et sa répartition dans l'organisme dont le rôle est capital selon la durée du traitement, rendant compte ainsi de l'effet cumulatif de l'acide E amino-caproïque.

Nous avons pu l'utiliser personnellement dans 21 observations originales, avec les résultats suivants :

• Dix anastomoses porto-caves, ayant subi préventivement l'administration du produit soit durant les quarante-huit heures pré-opératoires, soit lors de l'intervention, n'ont pas présenté de syndrome fibrinolytique irréversible. Parmi ces malades, nous devons souligner que 8 se sont comportés admirablement bien dans les suites opératoires, tandis que 2 ont succombé dans la semaine qui a suivi l'intervention dans un tableau de coma hépatique imputable à l'état de leurs fonctions hépatiques déjà perturbées lors de l'admission.

• Six adénomes prostatiques ont fait l'objet d'observations. Cinq de ces sujets ont été opérés et avaient reçu préventivement de l'acide E amino-caproïque et dans 4 cas on a pu refermer la vessie en fin d'intervention, simplifiant ainsi considérablement les suites opératoires qui se sont parfaitement déroulées, l'hématurie ayant rapidement régressé. Tous ces facteurs sont d'une grande importance lorsqu'on pense à l'influence néfaste de l'alitement prolongé sur le psychisme du vieillard. La sixième de ces observations nous a montré l'efficacité de l'acide E amino-caproïque dans le traitement curatif des hématuries secondaires à un adénome prostatique, diminuant considérablement les pertes sanguines, mais n'excluant en aucun cas la cure chirurgicale.

• Enfin, CINQ OBSERVATIONS concernent des interventions diverses, susceptibles de déclencher une fibrinolyse en raison de l'abondance d'activateurs que l'organe peut contenir. Les suites opératoires ont été parfaites.

De cette étude, nous avons essayé de faire une synthèse quant à la technique d'administration et aux précautions à prendre, quoique en aucun cas nous n'ayons pu rendre directement responsable l'acide E amino-caproïque d'un incident quelconque. Mais nos observations sont limitées ; elles représentent avant tout une revue générale des possibilités du produit dans le domaine de la fibrinolyse et déjà les résultats paraissent encourageants. Malgré les nombreux travaux jusque-là entrepris en France et à l'étranger, le champ d'investigation reste encore immense et bien des questions demeurent sans réponse.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
LEGER

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ALBRECHTSEN (K. Ole). — The fibrinolytic activity in the organism. (*Thèse*, Copenhague, 1959.)

ALKJAERSIG, FLETCHER, SHERRY. — E amino caproic acid an inhibitor of plasminogen activation. (*J. Biol. Chem.*, 1959, 234, 832.)

BOUSSER (J.) et NAUCIEL. — Les fibrinolyses médicales. (*J. Méd. Ch. Prat.*, septembre 1961, p. 723.)

ANDERSSON (L.) and NILSSON (I.M.). — Treatment of fibrinolytic states in prostatic disease with E-AAC. (*Proc. VIII^e Cong. Eur. S. Haemat.*, Vienne, 1961, p. 452.)

BLIX (S.). — Effect of fibrinogen, blood transfusion, and E-ACA in two patients with fibrinolytic activity. (*Acta Med. Scand.*, 1961, vol. 169, fasc. 1, p. 71.)

CHIEN (Ching-Chun). — Studies on the urinary fibrinolytic activity in normal and pathologic states. (*The K. J. of Med.*, Tokyo, Japon, décembre 1959, vol. 8, n° 4, p. 323.)

FETTER (R.T.), TOCANTIS (L.M.), COTTONE (R.M.), BROSSEAU (C.L.) and BOWMAN (W.). — Effect of Epsilon amino caproic acid on bleeding after prostatectomy. (*The J. of Urology*, U.S.A., juin 1961, n° 6, p. 970.)

FUKUTAKE (K.), SHIDA (K.), ATAKAWA (T.) and KATO (K.). — Analysis of fibrinolysis by the use of Epsilon amino caproic acid : preliminary report. (*Blood*, 1960, XV (5), p. 690.)

GOTO, MURAKAMI and AIZAWA. — The study on plasmin in cases with cerebral vascular lesion. (*Keio J. Med.*, col. 8, n° 4, p. 293.)

INTROZZI (I.). — Les inhibiteurs de la fibrinolyse. (*Proc. VIII^e Cong. Eur. S. Haemat.*, Vienne, 1961.)

MC NICOL (G.P.), FLETCHER (A.), ALKJAERSIG (N.) and SOL SHERRY. — The use of Epsilon aminocaproic acid, a potent inhibitor of fibrinolytic activity in the management of post-operative hematuria. (*The J. of Urology*, U.S.A., décembre 1961, vol. 86, n° 6.)

NILSSON (I.M.), BJORKMAN (S.E.) and ANDERSON (L.). — Clinical experiences with E-aminocaproic acid (E-ACA) as an antifibrinolytic agent. (*Acta Med. Scand.*, 1961, vol. 170, fasc. 4, p. 487.)

NILSSON (I.M.), SJOERDSMA (A.) and WALDENSTROM (J.). — Antifibrinolytic activity and metabolism of E-aminocaproic acid in man. (*The Lancet*, June 18, 1960, 7138 (1), p. 1322.)

OKAMOTO (S.). — Plasmin and antiplasmin, their pathologic physiology. (*The K. J. of Med.*, vol. 8, n° 4, p. 211.)

OKAMOTO (S.), NAKAJIMA, OKAMOTO (U.), WATANABE, IGUSHI, IGAWA, CHIEN and HAYASHI. — A suppressing effect of E-aminocaproic acid on the bleding of dogs, produced with the activation of plasmin in the circulatory blood. (*K. J. of Med.*, vol. 8, n° 4, p. 247.)

OLESEN (E.S.). — A fibrinolytic system in human plasma activated by peptone or acid polysaccharides. (*Scand. J. Clin. and Lab. Investigation*, Oslo, 1961, vol. 13, n° 3, p. 410.)

RAMOS (A.O.), CHAPMAN (L.F.), CORRADO (A.P.) and FORTES (V.A.). — Sympathomimetic action of the Epsilon aminocaproic acid. (*Arch. Int. Pharm. and Therapie*, 1961, CXXXII, n° 3-4, p. 274.)

SATO (S.), ISHIBASHI (Y.), ENDO (T.), WATANABE and NAKAJIMA. — Clinical use of E amino caproic acid on metropathia. (*K. J. Med.*, vol. 8, n° 4, p. 267.)

SHERRY, FLETCHER, ALKJAERSIG and SAWYER. — E-amino-caproic acid, a potent antifibrinolytic agent. (*Transactions of the Ass. of Amer. Phys.*, 1959, vol. 72, p. 62.)

YAMASHITA, KOBAYASHI, SUZUKI and HASHIMOTO. — Studies on the urinary fibrinolytic activation with small dose irradiation of ionizing radiation. (*J. K. Med.*, vol. 8, n° 4, p. 331.)

YOKOI, MIKIO. — Studies on specific inhibitors to the plasmin system and their physiological action. The inhibitory effect of amino acids and their derivatives. (*J. Physiol. Soc. Japon*, 1960, 22, p. 1103.)

VERGOZ, LANDE et LEGER. — Prévention et traitement des fibrinolyses par l'inhibiteur de Kunitz. (*Pr. Méd.*, 1961, n° 8, 69, p. 339.)

VON KAULLA. — Symposium on blood. (Wayne State University, 1959.)

— Clinical and experimental studies on plasmin and E-aminocaproic acid on allergic and exsudative status. (*K. J. Med.*, vol. 8, n° 4, p. 299.)

SAMAMA et YVER. — Le rôle du biologiste au cours des fibrinolyses hémorragiques. (*Pharm. Biol.*, septembre 1961, n° 22, t. II, p. 451.)

GROSSI, MORENO, ROUSSELOT. — Studies on spontaneous fibrinolytic activity in patients with cirrhosis of the liver and its inhibition by E-ACA. (*Annals of Surgery*, March 1961, p. 384.)

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV^{e}